
Körpertemperatur der spät graviden Frau und ihr Zusammenhang mit dem Beginn einer natürlichen Geburt



München 2019

Aus dem gynäkologischen Fachzentrum
Premium Medizin
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Prof. h.c. Dr. h.c.
Erich Rainer Weissenbacher

Körpertemperatur der spät graviden Frau und ihr Zusammenhang mit dem Beginn einer natürlichen Geburt

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martina Nestler-Loindl, geb. Loindl
aus Mondsee
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Prof. h.c. Dr. h.c.
Erich Rainer Weissenbacher
Mitberichterstatter: PD Dr. Stefan Hutter
Mitbetreuung durch: Univ. Prof. DDr. Hermann Enzelsberger
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Zusammenfassung	VI
1 Einleitung	1
2 Humanmedizinische Betrachtung	2
2.1 Normwerte der Körpertemperatur	2
2.1.1 Die Schalentemperatur	2
2.1.2 Die Körperkerntemperatur	3
2.1.3 Die basale Körpertemperatur	3
2.2 Temperaturmessmethoden	3
2.2.1 Hoch invasive Messmethoden	4
2.2.2 Mäßig invasive Messmethoden	4
2.2.3 Gering invasive Messmethoden	4
2.2.4 Zusammenfassung der Praktikabilität der Messmethoden	4
2.3 Physiologie der Thermoregulation	5
2.3.1 Biorhythmen mit Effekt auf die Körpertemperatur	5
2.3.2 Zentrale Komponenten der Thermoregulation	8
2.3.3 Periphere Komponenten der Thermoregulation	10
2.3.4 Thermoregulation der graviden Frau	10
2.3.5 Thermoregulation des Fetus	10
2.4 Endokrinologie der Spätgravidität und natürlichen Geburt	11
2.4.1 Fetoplazentare Einheit der Steroidbiosynthese	12
2.4.2 Oxytocin	12
2.4.3 Relaxin	13
2.4.4 Prostaglandine	13
2.4.5 CRH – Corticotropin-releasing Hormone	13
2.4.6 Cortisol	14
2.5 Induktion der natürlichen Geburt	15
2.5.1 Endokrine Phase der Geburt	15
2.5.2 Parakrine Phase der Geburt	15

3	Veterinärmedizinische Betrachtung	16
3.1	Temperaturbezogene Parameter eines bevorstehenden Geburtsbeginns	16
3.2	Temperaturdifferenz der Muttertiere in Abhängigkeit vom Geschlecht des Nachwuchses	17
4	Zielsetzung und Fragestellung der Untersuchung	18
4.1	Hypothesen	18
5	Material und Methodik	19
5.1	Untersuchungsplan	19
5.1.1	Durchzuführende Therapie und Diagnostik	19
5.1.2	Vorrangige Zielgrößen	19
5.1.3	Nebenzielgrößen	20
5.1.4	Variablen	20
5.1.5	Material	21
5.1.6	Prüfzentren	21
5.1.7	Untersuchungsablauf	21
5.1.8	Einschlusskriterien	21
5.1.9	Ausschlusskriterien	22
5.2	Erste Visite (Tag 0)	22
5.3	Zweite Visite (Tag der Geburt)	23
5.4	Dritte Visite (in der ersten Lebenswoche des Kindes)	24
5.5	Teilnehmerinnengruppe	24
5.6	Charakteristika	24
5.6.1	Körpertemperatur	24
5.6.2	Charakteristika der Teilnehmerinnen	25
5.6.3	Charakteristika der Geburt	25
5.6.4	Charakteristika des Kindes	25
5.7	Statistische Methodik	25
6	Ergebnisse	27
6.1	Deskriptive Analyse	27
6.1.1	Daten der Frauen	27
6.1.2	Daten des Kindes	29
6.1.3	Daten der Geburt	30
6.2	Statistische Analysen	30
6.2.1	Dauer der Geburt	30
6.2.2	Fruchtwasserbefund	31
6.2.3	Intervall errechneter Geburtstermin bis zum tatsächlichen Geburtszeitpunkt	32
6.2.4	Temperaturwerte	32
6.2.5	Zusammenhänge zwischen Körpertemperatur und natürlichem Geburtsbeginn (Morgen/Abend)	32
6.2.6	Zusammenhänge zwischen medikamentös unterstützter Wehentätigkeit und der Körpertemperatur	34
6.2.7	Tagesrhythmik der Temperatur	36
6.3	Einzelanalysen	37

6.3.1	Subgruppe Frauen mit regelmäßiger Wehentätigkeit	37
6.3.2	Subgruppe Frauen mit medikamentöser Wehenunterstützung	39
6.3.3	Mittelwertvergleiche beider Subgruppen	39
7	Diskussion und Limitierungen	41
	Literaturverzeichnis	44
	Anlage 1: Ethikvotum	50
	Anlage 2: Patienteninformation Einwilligungserklärung	53
	Anlage 3: Dokumentationsbogen	58
	Danksagung	63
	Eidesstattliche Versicherung	64

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Tage 1–28 des Menstruationszyklus	7
Abb. 2	Effekte von Östrogen und Progesteron auf die zentrale Sollwerteneinstellung der Thermoregulation	9
Abb. 3	Spätschwangerschaft und endokrine Regulationsmechanismen der Geburt .	11
Abb. 4	Schematische Darstellung der CRH-Wirkung auf den Fetus	14
Abb. 5	Dauer der Geburt	31
Abb. 6	Fruchtwasserbefund unterteilt nach der Qualität der Wehentätigkeit. . . .	31
Abb. 7	Mittelwerte der Einzelmessungen	33
Abb. 8	Mediane der Einzelmessungen	33
Abb. 9	Mediane der Einzelmessungen 6 Tage vor der Geburt	34
Abb. 10	Mediane der Einzelmessungen morgens 6 Tage vor der Geburt	35
Abb. 11	Abendtemperatur Tag 5 vor der Geburt	35
Abb. 12	Differenz Morgentemperatur zu Abendtemperatur am Tag 5 vor der Geburt.	36
Abb. 13	Differenz Morgentemperatur zu Abendtemperatur am Tag 1 vor der Geburt	36
Abb. 14	Temperaturverläufe von drei Frauen mit regelmäßigen Wehen	37
Abb. 15	Regelmäßige Wehentätigkeit am Beispiel der Patientin 29ST	38
Abb. 16	Temperaturverlauf der Patientin 2ST	38
Abb. 17	Temperaturverläufe von vier Frauen mit medikamentöser Wehenunterstützung	39
Abb. 18	Temperaturkurven beider Subgruppen	40

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Auszug aus der Ausfüllhilfe des Dokumentationsbogens	23
Tab. 2	Daten der Frauen	28
Tab. 3	Daten des Kindes	29
Tab. 4	Daten der Geburt	30

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	analysis of variance
BMI	Body-Mass-Index (kg/m^2)
CBG	Cortisol bindendes Globulin
CRH	corticotropin-releasing hormone
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokografie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
Diff1	Differenz T1m minus T1a ($^{\circ}\text{C}$)
Diff2	Differenz T2m minus T2a ($^{\circ}\text{C}$)
Diff3	Differenz T3m minus T3a ($^{\circ}\text{C}$)
Diff4	Differenz T4m minus T4a ($^{\circ}\text{C}$)
Diff5	Differenz T5m minus T5a ($^{\circ}\text{C}$)
Diff6	Differenz T6m minus T6a ($^{\circ}\text{C}$)
DiffA	Diff1 minus Diff2
DiffB	Diff3 minus Diff2
DiffC	Diff4 minus Diff3
DiffD	Diff5 minus Diff4
DiffE	Diff6 minus Diff5
E1	Östron
E2	Östradiol
E3	Östriol

FSH	follikelstimulierendes Hormon
GBS	Gruppe-B-Streptokokken
GBS	β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B
GnRH	gonadotropin-releasing hormone
HF	Herzfrequenz
ITT-Analyse	Intention-to-treat-Analyse
IVF	In-vitro-Fertilisation
LH	luteinisierendes Hormon
LKH	Landeskrankenhaus
m	männlich
MD	Median
MW	Mittelwert
Max.	Maximum
Min.	Minimum
NNR	Nebennierenrinde
NO	Stickstoffmonoxid
NSC	Nucleus suprachiasmaticus
PAMG-1	plazentares Alpha-Microglobulin-1
PGF	Prostaglandin F
PGFM	13,14-Dihydro-15-keto-PGF-2α
PP-Analyse	Per-Protocol-Analyse
SP-A	Surfactant Protein A
SSW	Schwangerschaftswoche
T1a	Temperaturmessung am Abend des 1. Tages vor Wehenbeginn (°C)
T1m	Temperaturmessung am Morgen des 1. Tages vor Wehenbeginn (°C)
T2a	Temperaturmessung am Abend des 2. Tages vor Wehenbeginn (°C)
T2m	Temperaturmessung am Morgen des 2. Tages vor Wehenbeginn (°C)
T3	Triiodthyronin
T3a	Temperaturmessung am Abend des 3. Tages vor Wehenbeginn (°C)
T3m	Temperaturmessung am Morgen des 3. Tages vor Wehenbeginn (°C)
T4	Thyroxin
T4a	Temperaturmessung am Abend des 4. Tages vor Wehenbeginn (°C)

T4m	Temperaturmessung am Morgen des 4. Tages vor Wehenbeginn (°C)
T5a	Temperaturmessung am Abend des 5. Tages vor Wehenbeginn (°C)
T5m	Temperaturmessung am Morgen des 5. Tages vor Wehenbeginn (°C)
T6a	Temperaturmessung am Abend des 6. Tages vor Wehenbeginn (°C)
T6m	Temperaturmessung am Morgen des 6. Tages vor Wehenbeginn (°C)
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
w	weiblich

Zusammenfassung

Die Eingrenzung des natürlichen Geburtszeitpunktes stellt in der Veterinärmedizin einen wichtigen Teil der Geburtsüberwachung und des Tierschutzes dar und ist auch für die Humanmedizin von großem Interesse. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den möglichen Zusammenhang zwischen dem Körpertemperaturverlauf einer spät graviden Frau und dem natürlichen Geburtszeitpunkt zu erfassen. Hierzu wurden von Mai bis August 2016 in den Prüfzentren LKH Steyr und LKH Kirchdorf an der Krems Erstgravida ($n = 32$) in die Studie eingeschlossen. Ab der 38. Schwangerschaftswoche maßen die Teilnehmerinnen zweimal täglich vaginal ihre Körpertemperatur und dokumentierten sie.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse zeigen einen hochsignifikanten Unterschied zwischen Frauen mit regelmäßigen Wehen ($n = 18$) und Frauen, deren Wehen medikamentös unterstützt wurden ($n = 14$) bezüglich des Abendtemperaturwertes am 6. Tag vor der Geburt (unverbundener 2-Stichproben-t-Test, $p = 0,006$). Auch zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Abendtemperaturwertes am 5. Tag vor der Geburt (Exakter Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,046$). Hochsignifikant unterschieden sich die beiden Subgruppen zudem am 5. Tag vor der Geburt bezüglich ihrer Tagestemperaturdifferenz (unverbundener 2-Stichproben-t-Test, $p = 0,002$). Signifikant unterschiedliche Temperaturdifferenzen zwischen den Subgruppen zeigten sich zudem am 1. Tag (unverbundener 2-Stichproben-t-Test, $p = 0,017$) vor der Geburt. Die durchgeführten Einzelfallanalysen ließen Rückschlüsse von der Körpertemperatur auf den Geburtszeitpunkt zu. Bei Frauen mit suffizienten Wehen war ein Temperaturabfall um den 3. Tag vor der Geburt sowie eine Aufweichung der zirkadianen Rhythmik 5 Tage vor der Geburt ersichtlich. Zwischen Frauen, die suffiziente Wehen hatten, und Frauen, welche peripartal eine Wehen unterstützende Medikation benötigten, stellte sich präpartal ein deutlicher Unterschied bezüglich Körpertemperatur und ihrer tageszeitlichen Rhythmik dar. Ein Zusammenhang zwischen der mütterlichen Körpertemperatur/-variabilität und dem endokrinologischen Reifestadium von mütterlichem und kindlichem Stoffwechsel scheint möglich. Von dieser Geburtsbereitschaft scheinen die Geburtsqualitäten wie Geburtsdauer, Verfärbung des Fruchtwassers und Suffizienz der Wehen abhängig zu sein.

Besonders die lange Latenz, zwischen Auffälligkeiten im Temperaturverlauf und der Geburt, könnte von großem klinischen Nutzen sein. Weitere methodisch kompromisslosere Studien (mit mehr Messzeitpunkten und längerem Beobachtungszeitraum) sind jedoch nötig, um die Zuverlässigkeit und klinische Nutzbarkeit, in der Humanmedizin, zu gewährleisten.

Kapitel 1

Einleitung

„Wissen Sie, ob das bei mir auch so ist wie bei unseren Kühen?“ Mit dieser Frage wurde ich aus dem geburtshilflichen Ambulanzalltag gerissen. Unwissend musste ich mich erst erkundigen, wie denn was bei Kühen sei. Vor mir saß eine sympathische Landwirtin in der 38. Schwangerschaftswoche, welche regelmäßig Geburtshilfe bei ihren Kühen leistete, wie sie mir erzählte. Sie erklärte, dass sie den Geburtszeitpunkt ihrer Kühe einzugrenzen versuche. Das Risiko, eines der wertvollen Tiere an Geburtskomplikationen zu verlieren, würde sich nämlich auf diesem Weg reduzieren. Sie messe also um den errechneten Geburtstermin dreimal täglich die Körpertemperatur ihrer hochträchtigen Kühe. Komme es zu einem Temperaturabfall um ca. $1,00^{\circ}\text{C}$, würden die Kühe engmaschig überwacht, auch nachts. Denn innerhalb von 12 Stunden nach dem Temperaturabfall müsse mit dem Geburtsbeginn gerechnet werden.

Ich hatte keine Antwort auf ihre Frage, ob es sich bei der Frau ebenso verhält wie bei der Kuh. Also reichte ich diese Frage an Hebammen und an Fachärzte unterschiedlicher Disziplinen weiter, auch an Tierärzte. Reaktionen darauf kamen allerdings im Wesentlichen von Veterinärmedizinerinnen sowie Hunde- und Katzenzüchtern. Auch das Internet befragte ich. Die Technik der Körpertemperaturmessung zur Eingrenzung des Geburtszeitpunktes ist im veterinärmedizinischen Bereich bekannt und entsprechend verbreitet. Die vorliegende Arbeit hat sich aus der oben geschilderten Fragestellung entwickelt und zeigt den Versuch, ein humanmedizinisches Substrat zu finden. Diese Doktorarbeit soll eine Antwort auf die Frage liefern, die wohl jede Frau am Ende ihrer Schwangerschaft stellt: „Kann man den tatsächlichen Geburtszeitpunkt einer natürlichen Geburt vorhersehen?“

Kapitel 2

Humanmedizinische Betrachtung

Das Prinzip der Messung der Körpertemperatur ist in der Humanmedizin eine alte und bewährte Methode. Dieser Wert zählt neben dem Blutdruck, der Herzfrequenz und der Atemfrequenz zu den sogenannten Vitalparametern. Ein antiquierter Beigeschmack umweht allerdings die Körpertemperaturmessung, deutlich spektakulärere und exotischere Parameter und Marker wie das plazentare Alpha-Microglobulin-1 (PAMG-1) scheinen heutzutage für die Patientenversorgung geeigneter zu sein [1]. Fast jeder sieht sich in der Lage, seine Körpertemperatur selbst zu bestimmen und zu interpretieren, doch was wird eigentlich genau bestimmt, wenn von der „Körpertemperatur“ gesprochen wird? Die basale Körpertemperatur, die Körperkerntemperatur oder die periphere Körpertemperatur? Wie wird interpretiert und wo liegt die Grenze zwischen physiologischen Anpassungsprozessen und pathologischen Abweichungen?

Ein diffizile Betrachtungsweise des „ordinären“ Parameters Körpertemperatur, scheint eine unterschätzte, spannende und lohnende Ressource für den klinischen Alltag zu sein.

2.1 Normwerte der Körpertemperatur

Menschen gehören zu den homoiothermen Lebewesen, welche ihre Körpertemperatur konstant halten können. Streng genommen trifft dies jedoch nur auf die Körperkerntemperatur zu, denn die Peripherie- oder Schalentemperatur ist stark von Umwelteinflüssen abhängig und ermöglicht es über verschiedene Mechanismen, die Temperatur des Körperkerns unter physiologischen Bedingungen gleichbleibend beizubehalten.

2.1.1 Die Schalentemperatur

Als erste und umfassendste Arbeit zur Körpertemperatur wird das Werk von Dr. C. A. Wunderlich angesehen, der bereits in den 1860er Jahren an über 20.000 Patienten systematische Temperaturmessungen durchführte. Aufgrund seines axillären Messortes handelte es sich bei seinen Messungen um die Erfassung der Schalentemperatur. Er legte aufgrund seiner Untersuchungen $37,0^{\circ}\text{C}$ bzw. $98,6^{\circ}\text{F}$ mit einer Schwankungsbreite von $36,2$ bis $37,5^{\circ}\text{C}$ als Normbereich fest [2]. Zu beachten ist dabei jedoch, dass die verwendeten Thermometer nicht nach heutigen Standards genormt waren. Ein Thermometertyp, welcher wahrscheinlich bei seinen Studien in Gebrauch war und heute noch funktioniert, weist eine Abweichung von $1,6 - 1,8^{\circ}\text{C}$ im Vergleich zu den heutigen digitalen Thermometern auf [3]. Dr. C. A. Wunderlich

beobachtete bereits, dass körperliche Anstrengung zu einer Veränderung der Körpertemperatur führt und dass Frauen etwas höhere Temperaturen haben als Männer. Außerdem wies er nach, dass ältere Personen eine um bis zu $0,5^{\circ}\text{C}$ geringere Körpertemperatur aufweisen als jüngere. Eine tageszeitliche Rhythmik mit Tiefstwerten zwischen 2 und 8 Uhr morgens und Höchstwerten zwischen 16 und 21 Uhr beschrieb er ebenfalls [2].

Die von Dr. C. A. Wunderlich definierte axilläre Normaltemperatur von $37,0^{\circ}\text{C}$ scheint nach heutigem Kenntnisstand aufgrund des Messortes tatsächlich falsch zu sein. Vielmehr scheint dieser Wert den oberen Normalbereich und nicht den Mittelwert seiner Messungen darzustellen [4].

2.1.2 Die Körperkerntemperatur

Die Körperkerntemperatur ist von äußeren Umwelteinflüssen unter Normalbedingungen weitgehend unabhängig und stellt im Wesentlichen die Temperatur dar, die im klinischen Alltag von größtem Interesse ist. Ihr Normbereich liegt zwischen $36,5$ und $37,7^{\circ}\text{C}$. Sie unterliegt unter physiologischen Bedingungen einer tageszeitlichen Rhythmik und wird durch das Alter, körperliche Fitness, das Schlafverhalten und die Nahrungsaufnahme sowie bei Frauen durch den weiblichen Zyklus beeinflusst [5, 6]. Der Zielwert des physiologischen Regelkreises liegt bei $37,0^{\circ}\text{C}$ [7]. Die Körperkerntemperatur wird in sehr engen Grenzen von $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ stabil gehalten. In diesem Bereich kommt es zu keiner thermoregulatorischen Gegensteuerung [8]. Über diese Schwankungsbreite legt sich noch der zirkadiane Rhythmus, welcher im Tagesverlauf bewirkt, dass die Temperatur um bis zu 1°C schwanken kann. Zusätzlich kommt es bei Frauen im Rahmen des Menstruationszyklus zu Schwankungen um $0,5^{\circ}\text{C}$ [9]. Die Präzision der thermoregulatorischen Kontrolle ist bei Frauen und Männern gleich [9], nimmt aber im Alter ab [10].

2.1.3 Die basale Körpertemperatur

Unter basaler Körpertemperatur wird die Bathyphase, also die tiefsten Werte der Sinuskurve der Körperkerntemperatur verstanden. Bei der täglichen Rhythmik der Temperaturschwankungen sind diese Werte regelmäßig in den frühen Morgenstunden messbar. Manche Autoren fassen das Zeitfenster sehr breit zwischen 2 und 8 Uhr morgens [2]. In jüngeren Studien wird der Nadir auf die Zeit von 6 Uhr morgens und der Zenit der Körpertemperatur zwischen 16 und 18 Uhr mit einer täglichen Variabilität von $0,5^{\circ}\text{C}$ eingegrenzt [7]. Dieser zirkadiane Rhythmus ist unter physiologischen Bedingungen eng an den Schlaf-wach-Rhythmus gekoppelt. Die Körpertemperatur ist der tatsächlichen körperlichen Aktivität dabei stets einen Schritt voraus und erhöht sich bereits vor dem Aufwachen.

2.2 Temperaturmessmethoden

Die Wahl der Form der Temperaturmessung stellt eine große Herausforderung dar. Die gewünschte hohe Präzision ist aktuell nur durch hohe Invasivität möglich. Das folgende Kapitel soll einen kurzen Überblick vom Goldstandard bis hin zu wenig invasiven Messmethoden aufzeigen und die Gründe für den in dieser Studie eingegangenen Kompromiss – nämlich die vaginale Messung – darlegen. Bei den im Folgenden genannten Werten sind keine zirkadianen oder zyklusspezifischen Schwankungen berücksichtigt, vielmehr handelt es sich um Mittelwerte beider Geschlechter.

2.2.1 Hoch invasive Messmethoden

Da die Temperaturregulation im Hypothalamus stattfindet, sollte seine Temperatur auch als Referenz betrachtet werden. Das Einführen einer Sonde mittels einer Schädel-Trepanation ist jedoch nur im Rahmen einer neurochirurgischen Intervention mit entsprechender Indikation möglich und ethisch somit nicht als Standardmessung vertretbar. Ebenfalls von hoher Präzision wäre die Temperaturmessung in der A. pulmonalis, was aber nur bei Anlage eines Pulmonalkatheters möglich ist. Daher ist das auch eine ambulant nicht nutzbare Variante [5]. Die Messungen in der A. pulmonalis, A. brachialis und A. femoralis wurden als Goldstandard definiert, auch wenn selbst dabei noch weitere Forschung nötig ist [11].

2.2.2 Mäßig invasive Messmethoden

Die Messung der Harnblasentemperatur, gemessen mittels im Katheter integrierter Sonde, gilt als zuverlässig, da sie nur um 0,1 bis 0,2 °C von der Körperkerntemperatur abweicht [12]. Diese Messmethode wird sowohl intraoperativ als auch auf Intensivstationen gerne verwendet. Die Rektaltemperatur mit einem Mittelwert von 37 °C wird als mäßig aussagekräftig angesehen [4, 13].

Eine Messung mittels telemetrischer Kapsel, die während der Darmpassage die Körpertemperatur misst, zeigt einen ähnlichen Messfehler wie die ösophageale Messung (systematische Bias < 0,1 °C und 95%iger Übereinstimmung bei $\pm 0,4$ °C) [13]. Diese beiden Messmethoden werden als verlässlich eingestuft [5].

2.2.3 Gering invasive Messmethoden

Die wenig invasiven Techniken betreffend, sind sich viele Autoren einig, dass die axilläre Messung und die tympanische Messung hohe Abweichungen inter- und intraindividuell aufweisen und somit für die Darstellung geringer Schwankungen der Körperkerntemperatur nicht geeignet sind [14]. Die kontaktlose tympanische Messung lässt sich sehr rasch und komfortabel durchführen und ist daher im klinischen Alltag sehr beliebt, durch Fehlpositionierung der Temperatursonde und Cerumen im Gehörgang ist die Messgenauigkeit allerdings als gering einzustufen [15]. Die axilläre Messung ist immer noch weit verbreitet, trotz ihrer unzureichenden Messgenauigkeit. Es ist bekannt, dass die gemessene Temperatur 1 bis 2 °C tiefer liegt als die tatsächliche Kerntemperatur [16]. Der Temperaturmittelwert bei der axillären Messung wird mit 36,3 °C angegeben [4].

Orale Messungen können unter optimalen Messbedingungen maximal nur 0,5 °C unter der Körperkerntemperatur liegen. Die Normwerte liegen je nach Geschlecht zwischen 36,2 und 36,7 °C [4]. Nahrungsaufnahme, Gespräche oder die Atemfrequenz sind mögliche Störvariablen.

2.2.4 Zusammenfassung der Praktikabilität der Messmethoden

In der Humanmedizin wie auch im veterinärmedizinischen Bereich wird intensiv über praktikable und zuverlässige Körpertemperaturmessmethoden diskutiert. Üblich sind in der Tiermedizin vaginale oder rektale Messungen. Die Temperaturabnahme an der Körperoberfläche von Tieren, stellt nur für im Nacken unbewollte Schafe eine Alternative dar [17]. Obwohl von einigen Autoren postuliert wurde, dass der Effekt der Körpertemperaturveränderung unabhängig von der Umgebungstemperatur stattfindet [18, 19] und systemische Mechanismen

verantwortlich sind [20], besteht der Wunsch nach einer Messmethode mit geringem Schwankungspotenzial durch Umwelteinflüsse.

Im Bereich der natürlichen Familienplanung bekanntlich erfolgreich angewandt [21], stellte die vaginale Messung auch für diese Studie die beste ambulant durchführbare Variante dar. In den letzten Jahren etablierten sich zunehmend vaginale Biosensoren, die eine kontinuierliche Messung der Körpertemperatur ermöglichen [22]. Aufgrund mangelnder klinischer Erprobung zum Studienzeitpunkt war in der vorliegenden Untersuchung deren Einsatz nicht zuverlässig möglich. Daher wurden digitale Fieberthermometer verwendet.

2.3 Physiologie der Thermoregulation

Über ein komplexes System von Regulationsmechanismen wird die menschliche Körpertemperatur in einem konstanten Rahmen gehalten. Dies gewährleistet die optimale Funktion der verschiedenen Organsysteme.

2.3.1 Biorhythmen mit Effekt auf die Körpertemperatur

Bereits 1870 beobachtete Dr. C. A. Wunderlich tageszeitabhängige rhythmische Schwankungen der Körpertemperatur [2]. Die Bedeutung dieser Beobachtung für die körperliche und geistige Gesundheit war ihm jedoch nicht bekannt.

Mit den rhythmischen Veränderungen der Körpertemperatur befasst sich in jüngerer Zeit das Fachgebiet der Chronobiologie. Unter Chronobiologie versteht man die Lehre der belebten Natur, bei der die stetige Anpassung von endogenen an exogene Zustände sowie ihre zeitliche Organisation betrachtet wird [23]. Das Interesse an diesem Forschungsgebiet wird unter anderem durch die Vergabe des Nobelpreises 2017 unterstrichen. Er wurde im Bereich „Medizin oder Physiologie“ an Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash und Michael W. Young für ihre Entdeckung molekularer Mechanismen, die den zirkadianen Rhythmus steuern, verliehen [24]. Es ist ihnen gelungen, sieben Proteine zu detektieren, welche durch ihre Transkription sowie deren Auf- und Abbauprozesse einen lichtunabhängigen, universellen Rhythmusgeber bilden. Die zentrale neuronale Rolle spielt hierbei der Nucleus suprachiasmaticus (NSC) [25]. Der Rhythmus dieses genetischen Schrittmachers unterscheidet sich geringfügig vom 24-Stunden-Tagesrhythmus. (Er wäre etwas länger.) Um trotzdem den 24-Stunden-Rhythmus beizubehalten, benötigt es eine Feinjustierung und regelmäßige Synchronisation [26]. Der wichtigste Zeitgeber ist das Licht, welches über Melanopsin enthaltende Fotorezeptoren im Auge aufgenommen wird [27] und über den retinohypothalamischen Trakt zum NSC gelangt. Eine bedeutende Efferenz des NSC ist die Glandula pinealis, der Ort der nächtlichen Melatoninproduktion. Licht und Melatonin tragen somit einen wesentlichen Teil zur Synchronisation der zentralen biologischen Uhr bei [28]. Der zentrale Schrittmacher steuert nicht nur unseren Schlaf-wach-Rhythmus, sondern auch periphere Stoffwechselprozesse. Über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse nimmt der NSC Einfluss auf die Steroidhormonsynthese, welche wiederum der Taktgeber für die peripheren „Organuhren“ ist [29]. Die Frage, ob die tageszeitliche Rhythmik der Körpertemperatur sich ausschließlich am Schlaf-wach-Rhythmus, an der Nahrungsaufnahme, am Aktivitätslevel etc. orientiert oder endogenen Ursprungs ist, wurde bereits mehrfach beleuchtet. Nachdem die Rhythmik auch bei kurzfristig verschobenen Schlafenszeiten konstant bleibt, geht man von einem eigenen endogenen Oszillator aus [30].

Zirkadiane Rhythmen

Unter zirkadianen Rhythmen sind Rhythmen zu verstehen mit einer Frequenz von 24 ± 2 Stunden [25]. Der tageszeitliche Verlauf der Körpertemperatur ist ein gutes Beispiel für diese Rhythmusform, da der Rhythmus sehr konstant in seiner Ausprägung ist. Daher wird er auch als „marker rhythm“ betrachtet und dient dank seiner Konstanz als Bezugspunkt der peripheren „Körperuhren“ [30, 31]. Ihm übergeordnet agiert der zentrale Zeitgeber im NSC, welcher sich auch bei verändertem Körpertemperaturrhythmus an den Lichtverhältnissen und am Melatoniningehalt orientiert [32]. Ein Beispiel für eine Desynchronisation von Körpertemperatur und Schlaf-wach-Rhythmus stellt die Depression dar. Bei depressiv Erkrankten ist die Amplitude des Tag-Nacht-Rhythmus häufig vermindert (Rhythmusverflachung) und das Amplitudenmaximum/-minimum ist im 24-Stunden-Tag verschoben (Phasenverschiebung), ebenso wie das Verhältnis zu anderen biologischen Rhythmen (Desynchronisation) [33, 34]. Ein physiologisches System, welches bei Störungen des Schlaf-wach-Rhythmus häufig mitbetroffen ist, ist unter anderem die Thermoregulation [35]. Ein Beispiel aus der Gynäkologie bezieht sich auf das veränderte Schlafverhalten von vielen Frauen während der Lutealphase. Untersuchungen zeigten, dass die Amplitude der Körperkerntemperatur, die Melatoningsamtsekretion und die Amplituden des Rhythmus der Sekretion von TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon) und Cortisol in der Lutealphase signifikant verringert sind [36]. Dies unterstreicht die Bedeutung von Melatonin, TSH und Cortisol für die Rhythmusausprägung der Körpertemperatur. Melatonin ist ein Hormon, welches aus Aminosäuren synthetisiert wird. Es gibt zwei Bildungsorte: die Epiphyse und die chromoaffinen Zellen des Magen-Darm-Traktes [37]. Obwohl die Hauptmenge dieses Hormons intestinal gebildet wird, wird der NSC von einem postprandialen Melatoninanstieg nicht beeinflusst. Die Sekretion des in der Epiphyse gebildeten Melatonins ist abhängig von Lichtreizen, weswegen es auch als Dunkelheitshormon bezeichnet wird. Es kommt vor allem nachts zu einer vermehrten Ausschüttung [29]. Neben seines Effekts auf den NSC und der Funktion, den 24-Stunden-Rhythmus zu stabilisieren, hat es zahlreiche weitere Funktionen: Es ist ein wichtiger Taktgeber der „peripheren Uhren“ und beeinflusst die Nebennierenrinde (NNR) durch die Hemmung der ACTH-abhängigen Cortisolproduktion (ACTH: adrenocorticotropes Hormon) [38]. Es wird vermutet, dass es cortisolantagonistisch wirkt [39] und die Cortisolbiochemie beeinflusst [40].

Zyklischer Rhythmus der Körpertemperatur

Die hypothalamischen GnRH-Neurone (GnRH: gonadotropin-releasing hormone) liegen vereinzelt in Verbänden mit anderen Zellen. Die Grundfrequenz der Exkretionspulse beträgt 60 bis 90 Minuten und es wird davon ausgegangen, dass sie diesen „langsamen Grundrhythmus“ autonom bilden. Der Menstruationszyklus wird durch Östradiol moduliert. Vermutlich greift dieses Hormon dort ein, wo die Koordination des Grundrhythmus geregelt wird. Allerdings besteht auch hier keine Klarheit bezüglich der exakten Mechanismen [25].

Fest steht jedoch, dass GnRH im Hypophysenvorderlappen die Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) stimuliert. In der Abbildung 1 sind die verschiedenen Zyklusphasen einer Frau dargestellt. In der ersten Zyklusphase (1.–12. Tag, Follikelphase) produzieren die heranreifenden Follikel Östradiol (E2). Dieses wirkt doppelt negativ auf die LH- und FSH-Produktion: E2 hemmt einerseits die hyperphysiäre Produktion und senkt andererseits die Empfindlichkeit der Hypophyse für GnRH. In der zweiten Zyklusphase (12.–15. Tag, Ovulationsphase) steigt der E2-Spiegel um den 12. Tag so weit an,

dass es aus bis jetzt ungeklärten Gründen zu einer positiven Rückkoppelung auf FSH und LH kommt. Der LH-Gipfel führt zum Follikelsprung, wodurch eine Eizelle freigesetzt wird. LH bewirkt überdies, dass der Follikel bereits kurz vor der Ovulation mit der Umwandlung in den Corpus luteum beginnt. Neben Östradiol produziert der Gelbkörper nun Progesteron. Die dritte Zyklusphase (16.–28. Tag, Lutealphase) wird von einem hohen Progesteronspiegel, welcher die LH- und FSH-Ausschüttung hemmt, dominiert. Stellt sich keine Befruchtung ein, kommt es nach ca. 14 Tagen nach dem Eisprung zu einer Luteolyse, und die Produktion von Progesteron wird wieder eingestellt [41]. In der Abbildung 1 wird ein Zyklus mit seinen verschiedenen Aspekten dargestellt. Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit, ist der Körpertemperaturverlauf [42].

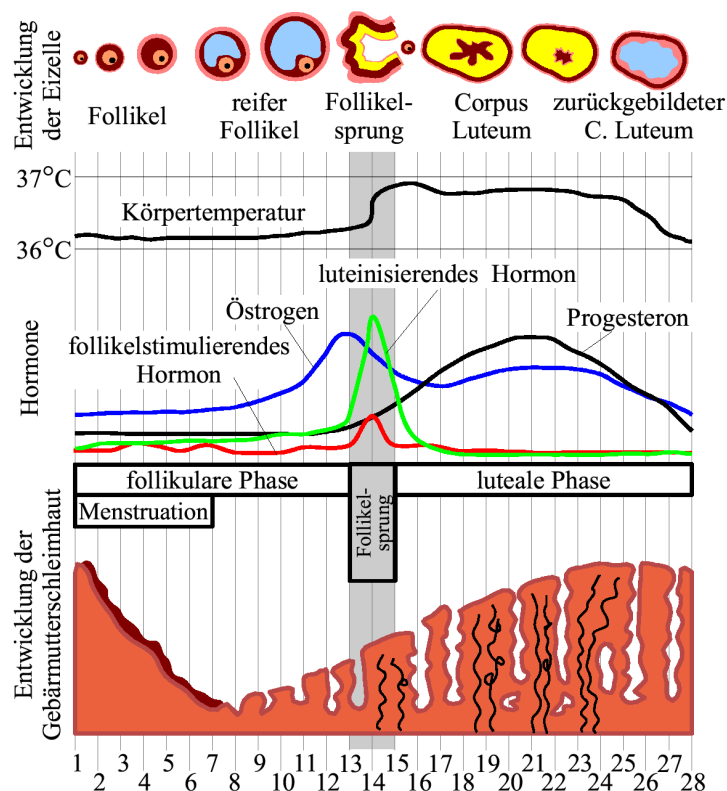


Abbildung 1: Tage 1–28 des Menstruationszyklus (aus [42]).

Bei jungen Frauen schwankt die Körpertemperatur in einem normalen Zyklus um 0,5 bis 0,8 °C. Kurz vor dem Eisprung kommt es zu einem leichten Absinken der Temperatur, vermutlich bedingt durch das Östrogen bei noch fehlender Progesteronwirkung [43–45]. (Diese Temperaturabsenkung ist in Abbildung 1 nicht ersichtlich.) Mit der Ovulation erhöht sich abrupt der Progesteronspiegel und dies geht mit einer Körpertemperaturerhöhung von ca. 0,5 °C einher [41]. Da es sich um einen regelmäßig wiederkehrenden Effekt handelt, wird von einer Systematik ausgegangen, die nicht von einem zufällig veränderten Ruhestoffwechsel oder von Änderungen der Hautdurchblutung abhängig ist [20].

Das Wissen um das rhythmische Schwanken der Körpertemperatur wird im Bereich der natürlichen Familienplanung zur Eingrenzung des Ovulationszeitpunktes seit 1968 genutzt

[21]. Die ursprüngliche Methode mittels Messung der morgendlichen vaginalen Temperatur erforderte einen sehr regelmäßigen Zyklus, um das Fertilitätsfenster korrekt zu bestimmen. Ein neues medizinisches Gerät, welches vaginal eingelegt wird und 288 Mal täglich die Körpertemperatur misst, sollte nun auch Frauen mit unregelmäßigen Zyklen und wechselnden Lebensumständen (z. B. Nachtarbeit) eine Bestimmung des Ovulationszeitpunktes ermöglichen. Eine Genauigkeit von 88,8 % für die Bestimmung 3 Tage vor dem Eisprung und am Tag des Eisprungs soll nach ersten Studienergebnissen erreicht werden [22].

2.3.2 Zentrale Komponenten der Thermoregulation

Der primär zentral verantwortliche Bereich für die Thermoregulation ist das präoptische Areal des anterioren Hypothalamus. Weiters wurden auch der mediane präoptische Nukleus, die medulläre Raphe-Region und der dorsomediale Hypothalamus als wichtige Bezirke für die Verarbeitung der thermoregulatorischen Signale identifiziert [46-48]. In dem präoptischen Areal des Hypothalamus wurden verschiedene neuronale Subpopulationen identifiziert. Wärmesensitive Neurone erhöhen ihre Feuerrate bei steigender Körpertemperatur und begünstigen die Wärmeabgabe über Schwitzen und kutane Vasodilatation. Kaltsensitive Neurone und temperaturunempfindliche Neurone erhöhen ihre Feuerrate bei Kälte durch Wärmeentwicklung, mittels kutaner Vasokonstriktion und Zittern [49].

Östrogensensitive Neurone wurden in verschiedenen hypothalamischen Regionen, welche für die Temperaturregulation wesentlich sind, gefunden [50]. An Mäusen konnte gezeigt werden, dass die Exposition von Östrogen eine höhere Aktivität der wärmesensiblen Neurone induziert [51], womit eine vermehrte Wärmeabgabe provoziert wird. Dies deckt sich mit den Studienergebnissen am Menschen [43]. Dieser Effekt könnte mitverantwortlich für die prä- und perimenopausalen Flushes sein [50]. Östrogen führt somit zu einer vermehrten Wärmeabgabe und Reduktion der Körpertemperatur.

Die exakten Wirkmechanismen von Progesteron auf die zentrale Temperaturkontrolle sind hingegen noch nicht ausreichend geklärt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Kontrazeptiva auf Progesteronbasis eine Erhöhung der Körpertemperatur bewirken, welche durch eine Hochregulation des Sollwertes hervorgerufen wird. Östrogen, welches mit Gestagen verabreicht wurde, kehrte diesen Effekt um [53]. Die Wirkung von Östrogen und Progesteron auf die zentrale Sollwerteinstellung wird schematisch in Abbildung 2 dargestellt [52].

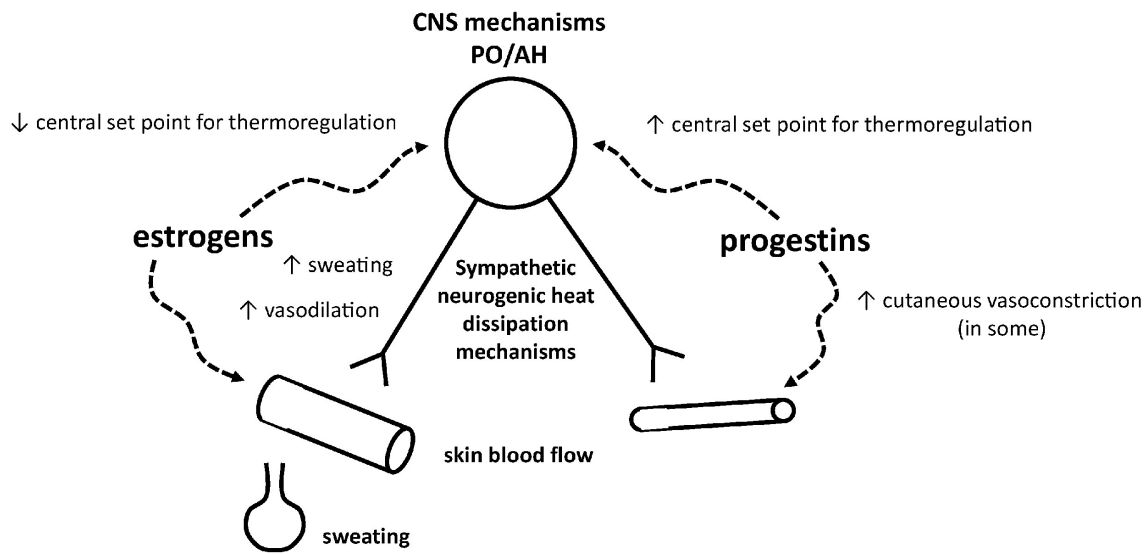


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Effekte von Östrogen und Progesteron auf die zentrale Sollwerteinstellung (aus [52]). CNS: central nerve system, PO/AH: präoptisches Areal/anteriorer Hypothalamus.

2.3.3 Periphere Komponenten der Thermoregulation

Ein wesentlicher Faktor der peripheren Regulation stellt die Hautdurchblutung dar. Im kühlen bis neutralen Temperaturbereich wird sie durch das sympathische, noradrenerge Nervensystem gesteuert, welches durch die Induktion einer Vasokonstriktion die Hautdurchblutung reduziert [54]. Braunes Fettgewebe wird ebenfalls vom sympathischen Nervensystem innerviert und bietet eine Möglichkeit der Thermogenese ohne Zittern [55]. Zittern und schweißtreibende Thermogenese wird über das autonome homöostatische Nervensystem gesteuert und bildet eine zusätzliche Möglichkeit, die Körpertemperatur zu erhöhen [54, 56, 57].

Bei Hitzeeinwirkung oder körperlicher Anstrengung bieten sympathische cholinerge Nervenfasern, welche die ekkrinen Schweißdrüsen innervieren, den Hauptmechanismus der Wärmeabgabe [58]. Der deutliche Anstieg der Hautdurchblutung wird über das sympathisch aktive Vasodilatatorensystem gesteuert. Dies tritt mit einer cholinergen Co-Übertragung auf und beinhaltet unter anderem Mediatoren wie das vasoaktive intestinale Peptid (VIP), Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandine. Dieses System ist nicht tonisch aktiv. Wird es jedoch aufgrund einer Hyperthermie aktiviert, erhöht es die Hautdurchblutung um 80 bis 90 % [54].

2.3.4 Thermoregulation der graviden Frau

Die Körperkerntemperatur und Thermoregulation Schwangerer unterscheiden sich wesentlich von nicht graviden Frauen. Es konnte gezeigt werden, dass es im Verlauf der Schwangerschaft zu einer Verschiebung der mütterlichen Körperkerntemperatur kommt. Liegt diese in der 8. Schwangerschaftswoche (SSW) noch bei 37,1 °C, so sinkt sie stetig und erreicht ihren Nadir 12 Wochen post partum mit 36,4 °C. Auch die thermoneutrale Zone (Wohlfühlbereich) ändert sich im Verlauf der Schwangerschaft. Liegt sie in der 8. SSW noch bei 26,5 °C, so sinkt sie bis zur 36. SSW auf 23,0 °C [59].

Mehrfach wurden die Auswirkungen von sportlicher Betätigung auf die Körperkerntemperatur gravider Frauen untersucht. Die Autoren stimmen überein, dass thermaler Stress, der auf den Feten einwirken könnte, von Adaptationsvorgängen der Mutter reduziert wird. Es gibt verschiedene Erklärungsversuche für dieses Phänomen: Veränderungen der Ruhetemperatur, des Schweißproduktionsschwellenwertes und der venösen Kapazität [60], dass die Schwangerschaft die Wärmespeicher reduziert, die Hauttemperatur senkt und der Hitzeverlust durch die erhöhte Verdunstung gesteigert wird [61].

Vergleicht man gravide Frauen mit einer nicht graviden Kontrollgruppe, so erhöht sich bei gleicher körperlicher Belastung (maximale Herzfrequenz rund 70 %), die rektale Temperatur um lediglich 0,2 °C. Bei der Kontrollgruppe wurde der doppelte Anstieg verzeichnet [62].

2.3.5 Thermoregulation des Fetus

Welche Vorteile ergeben sich für Feten durch das Absinken der mütterlichen Körpertemperatur und die Modifikation der Thermoregulation in der Gravidität? Hierzu führten Schroder und Kollegen [63] bereits 1985 ein interessantes Rechenmodell durch. Betrachtet wurde dabei die Wärmeabgabe von Lämmern. In utero stehen den Feten zwei Hauptwege der Wärmeabgabe zur Verfügung: 80-85 % der Wärmeregulationsmöglichkeit läuft über die Plazenta und 15-20 % über die fetale Haut, das Fruchtwasser und die Uteruswand. Besonders der Hauptweg über die Plazenta kann durch die mütterliche Körpertemperatur beeinflusst werden. Wird der plazentare Blutfluss mit null eingerechnet, so ergibt sich durch den fetalen Metabolismus ein Anstieg der fetalen Körpertemperatur um + 5,0 °C. Der kühlende Effekt des mütterlichen

Blutflusses stellt für den Fetus somit einen wesentlichen Regulationsmechanismus dar [63]. Postpartal entfallen der kühlende Effekt des placentaren Blutflusses und der theoretische Anstieg der kindlichen Körpertemperatur wird durch die Wärmeabgabe, über die Haut kompensiert. Würde der kindliche Körper nicht in utero mehr Wärme produzieren als erforderlich wäre, müsste bei der Geburt ein Abfall der Körpertemperatur von 11 °C innerhalb weniger Minuten kompensiert werden [63].

2.4 Endokrinologie der Spätgravidität und natürlichen Geburt

Die Endokrinologie der Schwangerschaft und Geburt befasst sich nicht nur mit einem Organismus, sondern mit dem Zusammenspiel zweier Individuen. Eine Vielzahl an Hormonen und deren Regelkreisen sorgen dafür, dass dem Embryo bzw. Fetus, welcher sich ebenfalls einbringt, eine optimale Entwicklungsbasis geboten wird [64]. Während der Schwangerschaft herrscht an den fetomaternalen Grenzschichten ein komplexes Gleichgewicht endokriner, parakriner und autokriner Reaktionen. Die bisher detektierten „Akteure“ werden im folgenden Kapitel dargestellt. Abbildung 3 stellt die Wechselwirkungen und Effekte der beteiligten Hormone in der Spätgravidität dar [65].

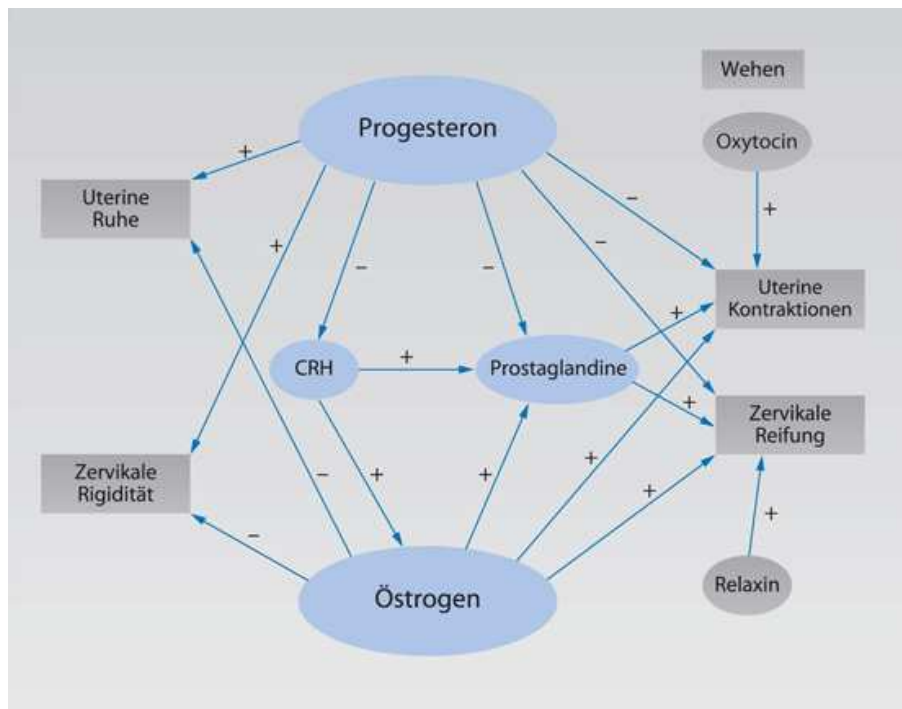


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Spätschwangerschaft und der endokrinen Regulationsmechanismen der Geburt (aus [65]). CRH: corticotropin-releasing hormone.

2.4.1 Fetoplazentare Einheit der Steroidbiosynthese

Die Einführung des Begriffs „fetoplazentare Einheit der Steroidbiosynthese“ gehört zu den großen Errungenschaften der experimentellen gynäkologischen Endokrinologie [66]. Die Unterschiede in der Biosynthese der Steroidhormone Östrogen und Progesteron in der Plazenta wurden in diesem Zusammenhang dargestellt.

Progesteron

Die Progesteronproduktion wird in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft durch das Corpus luteum graviditatis gewährleistet und am Ende der Gravidität nahezu vollständig von der Plazenta übernommen (luteoplazentarer Shift). In der Plazenta wird Progesteron aus dem mütterlichen Cholesterin synthetisiert. Von der mütterlichen Progesteronproduktion ist auch der Fetus abhängig, da er dies nicht selbst bilden kann. Die Synthese von Östrogen ist dem Fetus möglich [64]. Der Fetus benötigt Progesteron zur adrenalen Gluko- und Mineralokortikoidsynthese. Wichtige Funktionen des Progesterons während der Schwangerschaft sind, gemeinsam mit dem Peptidhormon Relaxin, die Hemmung der Bildung von Interzellularbrücken der Myozyten und somit Hemmung der Kontraktilität des Uterus sowie die Verhinderung der Zervixreifung. Des Weiteren hemmt es inflammatorische Reaktionen [67].

Östrogen

Die Östrogenproduktion ist eine gemeinsame Leistung von Mutter, Plazenta und Fetus. Das dominanteste plazentare Östrogen ist Östriol (E3). Dabei wird in der mütterlichen und in der fetalen Nebennierenrinde (NNR) zunächst Dehydroepiandrosteron (DHEA) gebildet. Die fetale NNR ist in der Lage, Steroide zu konjugieren. So wird DHEA zu Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S). Durch das Anhängen eines Sulfatrestes werden sie somit wasserlöslich und inaktiviert. Das schützt den Fetus vor zu hohen Steroidkonzentrationen. In der Plazenta wird DHEA-S desulfatiert und anschließend zu Östron (E1) und Östradiol (E2) aromatisiert. Die fetale Leber ist in der Lage, Hydroxylierungen (16 α -Hydroxylierung) vorzunehmen und aus dem 16 α -OH-DHEA-S kann die Plazenta wiederum E3 bilden [65]. Das Resultat ist ein Östrogenanstieg im Laufe der Schwangerschaft.

Die Funktionen, die durch das Östrogen gesteuert werden, sind vielfältig. Es stimuliert u. a. die Progesteronsynthese in der Plazenta, fördert die Entwicklung von Gap Junctions sowie die Induktion von Oxytocinrezeptoren im Myometrium. Beides führt zu einer Zunahme der Kontraktilität des Myometriums [64]. Auch die lokale Freisetzung des kontraktionsfördernden Prostaglandin F2 α wird durch das Östrogen begünstigt [65].

2.4.2 Oxytocin

Oxytocin wird östrogenabhängig und über einen neurohumoralen Reflexbogen in der Neurohypophyse gebildet. Druck des Kindes auf den Plexus uterovaginalis und der Saugreiz des Kindes an der Brust sind wesentliche Stimulatoren für die Ausschüttung dieses Hormons [68, 69].

Die Wirkung von Oxytocin ist wesentlich für den Geburtsprozess. Mit fortschreitender Schwangerschaft nimmt die nächtliche pulsatile Ausschüttung zu und auch die erfolgreiche Wehenhemmung durch Oxytocinantagonisten belegt den für die Geburt relevanten Effekt. An der Auslösung der Geburt scheint es jedoch nicht direkt beteiligt zu sein [64]. Aber es gibt eine

indirekte Wirkung: Im Laufe der Schwangerschaft kommt es zu einer Zunahme der Oxytocinrezeptoren am Myometrium des Uterus. Das durch den Druck des Kindes auf den Plexus uterovaginalis vermehrt sezernierte Oxytocin wirkt somit durch direkte Stimulation des Myometriums und durch Steigerung der lokalen Prostaglandinfreisetzung [65].

2.4.3 Relaxin

Relaxin wird von Decidua (Pars functionalis der Gebärmutter Schleimhaut), Corpus luteum und Trophoblastgewebe gebildet und hat unter anderem eine kontraktilitätshemmende Wirkung auf das Myometrium. Es verstärkt somit die Wirkung des Progesterons [64].

2.4.4 Prostaglandine

Früher wurde noch davon ausgegangen, dass Prostaglandine eine zentrale Rolle beim Geburtsbeginn spielen. Heute hingegen wird vermutet, dass die Bildung von Prostaglandinen und anderen Uterotonika eine Reaktion auf die durch die Wehen ausgelösten Stoffwechselveränderungen ist und weniger die Ursache für die Wehenentstehung. Die Bedeutung des Prostaglandins bei der Induktion von Oxytocinrezeptoren im Endo- und Myometrium sowie des Relaxins im Myometrium ist jedoch unbestritten [65]. Weiters führen Prostaglandine zu einer vermehrten Relaxinsynthese im Endometrium und zur Steigerung der Relaxin- und Oxytocinempfindlichkeit [65, 69]. Aus diesen Prozessen resultiert eine Verstärkung der mechanischen uterinen Kraft.

2.4.5 CRH – Corticotropin-releasing Hormone

Das Corticotropin-releasing Hormone (CRH) scheint eine wichtige Rolle zu spielen [67], jedoch sind bis jetzt die Mechanismen noch nicht völlig verstanden. Besonders peripher gebildetes CRH scheint eine proinflammatorische Funktion zu erfüllen [70]. Es wird von Lymphozyten gebildet und kann in infiziertem Gewebe vermehrt nachgewiesen werden – so beispielsweise auch bei graviden Frauen mit urogenitalen Infektionen. Diese Patientinnengruppe neigt bekanntlich zu Frühgeburten [70]. CRH wird nicht nur zentral (im Hypothalamus), sondern auch in den Synzytiotrophoblasten der Plazenta und im Myometrium produziert. Es steigt im Laufe der Schwangerschaft an und ist möglicherweise die „plazentare Uhr des Geburtszeitpunktes“ [71]. Die plazentare CRH-Sekretion kann u. a. durch Zytokine bei Entzündungsreaktionen, Cortisol und diverse Prostaglandine stimuliert werden. CRH wiederum stimuliert die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sowohl bei der Mutter als auch beim Fetus. Es kommt zu einer vermehrten DHEA-Freisetzung, welches als Vorläufer des Östrogens die Wehenbereitschaft erhöht.

Der ebenfalls damit einhergehende Hyperkortisolismus mindert die Progesteronwirkung. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass Cortisol eine hemmende Wirkung auf den mütterlichen hypothalamischen Regelkreis hat (- negatives Feedback) und somit die weitere CRH-Produktion gehemmt wird. Die plazentare und myometriale CRH-Produktion wird durch Cortisol jedoch gesteigert. In der fetalen NNR resultiert daraus somit eine gesteigerte Cortisol- und DHEA-Produktion [65] sowie eine Konversion von fetaler NNR- zur erwachsenen NNR-Funktion. Cortisol wurde überdies tierexperimentell als wahrscheinlicher Wehenauslöser identifiziert [64].

Isoformen des CRH zeigen einen direkten Effekt auf die Myometriumzellen des Uterus. Die Isoform CRH-R1 scheint den Uterus zu relaxieren, während CRH-R2 über intrazelluläre Si-

mit den Katecholaminen eine wesentliche Komponente, um die extrauterin erforderlichen kardiovaskulären Anpassungen zu bewältigen [75].

2.5 Induktion der natürlichen Geburt

Die Mechanismen, die eine natürliche Geburt induzieren, sind bis heute nicht ausreichend geklärt. Seit Hippokrates († um 370 v. Chr.) wurden verschiedene Erklärungsmodelle aufgestellt: die „Stoffwechselhypothese“, die „Stresshypothese“, die „Oxytocinhypothese“ sowie die „Prostaglandinhypothese“ [65]. Diese einzelnen Hypothesen schließen sich aber gegenseitig nicht aus, sondern ergänzen sich vielmehr. Nach aktuellem Wissensstand ist ein Zusammenspiel von Fetus-Plazenta-Mutter wesentlich für den Geburtsbeginn. Die Geburtsvorbereitung bzw. die endokrine Phase wird von übergeordneten Zentren koordiniert, wogegen die parakrine Phase der Geburt überwiegend von lokalen Mechanismen dominiert und von übergeordneten Rückkopplungsmechanismen lediglich moduliert wird [64, 65].

2.5.1 Endokrine Phase der Geburt

Bekannt ist, dass es unter dem Einfluss von Östrogen zur Bildung von Gap Junctions in der Uterusmuskulatur kommt. Dies ermöglicht koordinierte und kräftigere Kontraktionen. Ebenso werden vermehrt Östrogenrezeptoren exprimiert, welche in Summe eine zielgerichtete synchrone Kontraktion des Uterus ermöglichen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Reifung der Zervix. Relaxin-vermittelte Kollagenasen werden hierfür verantwortlich gemacht [65].

2.5.2 Parakrine Phase der Geburt

Kurz vor Wehenbeginn fällt die Progesteronsekretion durch die Plazenta ab, womit die geburtsrelevante Wehentätigkeit eingeleitet wird. Dieser Prozess geht mit einer Prostaglandinproduktion und „inflammationsähnlichen“ Reaktionen im Zervixbereich einher. Prostaglandine sind als einzig gesicherte Uterotonine an der Weheninduktion beteiligt [64]. Die Interaktion von inflammatorischen Signalen, CRH und Progesteron stellen wichtige Komponenten der Geburtsarbeit dar. Im Gegensatz zu anderen Spezies kommt es beim Menschen zu einem Progesteronentzug und nicht zu einem Absinken des Plasmaspiegels. Diese Tatsache erschwert es, veterinärmedizinische Studienergebnisse zu übertragen, und fordert mehr Forschung im humanmedizinischen Sektor [67]. Das durch Stimulation von CRH vermehrt produzierte Cortisol bindet an dasselbe Bindungsprotein (Cortisol bindendes Globulin, CBG) wie Progesteron. Somit wird freies Progesteron rascher metabolisiert und es kommt zu einem Progesteronentzug. In Summe scheint der Übergang ins extrauterine Leben von einer Verschiebung des Östrogen-Progesteron-Quotienten, welche überwiegend durch Plazenta, Eihäute und Fetus ausgelöst wird, abhängig zu sein [65].

Kapitel 3

Veterinärmedizinische Betrachtung

In der Tierzucht ist die Vorhersage eines Geburtszeitraums ein Schlüsselfaktor für Rentabilität und Tierschutz. Unter anderem (Messungen der Beckenbandrelaxation, Bestimmung von zirkulierendem Östradiol und Progesteron-17 β , Überwachung von Verhaltensänderungen etc.) kommt der Messung der basalen Körpertemperatur bei den Muttertieren eine große Bedeutung zu. Implantation von Messelektroden, wie in vielen Studien verwendet [18, 76] (vaginal eingelegte Messfühler, Implantation von Messfühlern in die Flanke der Tiere etc.), sind in der täglichen Praxis jedoch nicht praktikabel oder rentabel. Alternativ wird von vielen Landwirten dreimal täglich (morgens, mittags und abends) die Körpertemperatur mittels digitalem Fieberthermometer vaginal oder rektal gemessen.

3.1 Temperaturbezogene Parameter eines bevorstehenden Geburtsbeginns

Als wichtiger Parameter wird ein Abfall der Basaltemperatur unmittelbar vor der Geburt angesehen. Der absolute Temperaturabfall wird von den Autoren unterschiedlich angegeben und bewegt sich beispielsweise, bei Kühen, zwischen 0,5 und 0,7 °C zwei Tage vor der Kalbung und zwischen 0,2 und 0,3 °C [76] einen Tag vor der Kalbung. Die vaginalen Messungen der Körpertemperatur scheinen im Vorhersagewert bei 70 %, die rektalen bei 55 % der Fälle zu stimmen. Besonders das Fehlen eines Temperaturabfalls der vaginalen Körpertemperatur wird, bei Kühen, zu 86 % als Indikator für ein Ausbleiben der Geburt in den nächsten 12 bis 24 Stunden angesehen [76]. Bei Hunden wird dieses Phänomen auch beobachtet. Die Körpertemperatur sinkt auch hier $11,5 \pm 0,8$ Stunden vor Wehenbeginn ab, nämlich um 0,6 bis 1,0 °C, [77].

Einschränkungen der tageszeitlichen Temperaturrehythmik stellen einen weiteren Parameter dar. Bei Kühen wird 48 Stunden vor der Geburt eine Reduktion dieser Rhythmik beobachtet [18]. Dies wurde ebenso bei Hunden festgehalten: Nicht tragende Tiere zeigen eine jahreszeitenunabhängige tägliche Temperaturvariation von $0,7 \pm 0,1$ °C 3 Tage vor der Geburt schränkt sich das Spektrum auf $0,45 \pm 0,05$ °C ein [19].

Als Gründe für einen Temperaturabfall werden unterschiedliche systemische wirksame Mechanismen diskutiert. So wird von einigen Autoren der Abfall des zirkulierenden Progesterons für diesen Effekt in Betracht gezogen. Temperaturschwankungen der Umgebungstemperatur wurden hingegen als irrelevant in der terminalen Phase der Trächtigkeit (bei Kühen) bezeichnet [18] bzw. es wurde dieser Faktor durch Testung bei konstanter Umgebungstemperatur als

Variable ausgeschlossen [19].

3.2 Temperaturdifferenz der Muttertiere in Abhängigkeit vom Geschlecht des Nachwuchses

Ein auffälliger Zusammenhang zeigte sich bei der basalen Körpertemperatur von Muttertieren, welche männlichen Nachwuchs erwarteten, im Vergleich zu Muttertieren, die mit weiblichen Kälbern tragend waren. Kuhkälbermütter hatten während der Trächtigkeit eine durchgängig niedrigere Körpertemperatur als Bullenkälbermütter. Kühe mit männlichem Nachwuchs hatten erhöhte Östradiol-17 β (E2) und PGFM-Konzentrationen (PGFM: 13,14-Dihydro-15-keto-PGF-2 α) sowie erhöhte Triiodthyronin(T3)- und Thyroxin(T4)-Werte. In den letzten 48 Stunden vor der Geburt spielte dieser Effekt jedoch keine Rolle und auch im Anschluss an die Geburt konnte kein Unterschied festgehalten werden [18].

Kapitel 4

Zielsetzung und Fragestellung der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen möglichen Zusammenhang zwischen Körperbasaltemperatur und dem natürlichen Geburtsbeginn darzustellen. Mit einer nicht invasiven Maßnahme, die im häuslichen Umfeld durchzuführen ist, eine der aufregendsten Fragen, am Ende einer Schwangerschaft – nämlich der nach dem Geburtsbeginn – beantworten zu können, wäre ein großer Gewinn. Noch sind keine geeigneten Möglichkeiten bekannt, die Spannung für werdende Mütter zu reduzieren.

Einbezogen in die Untersuchung wurden bei der vorliegenden Studie die Daten von 58 spät graviden Frauen, die im Zeitraum von Mai bis August 2016 in den Prüfzentren LKH Kirchdorf an der Krems und LKH Steyr in der 38. SSW vorstellig wurden und die Studienkriterien erfüllten. Es wurden bei den Teilnehmerinnen im Rahmen der Untersuchung prognostische Faktoren für das Einsetzen eines natürlichen Geburtsbeginns auf Grundlage der Messung der Körperbasaltemperatur untersucht.

4.1 Hypothesen

1. Nullhypothese: Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Körperbasaltemperatur der spät graviden Frau und dem natürlichen Geburtsbeginn.
2. Nullhypothese: Eine Einschränkung der Temperaturtagesrhythmik bei der spät graviden Frau steht in keinem zeitlichen Zusammenhang mit einem natürlichen Geburtsbeginn.

Kapitel 5

Material und Methodik

5.1 Untersuchungsplan

Die Durchführung der Studie mit dem Titel „Körpertemperatur der spät graviden Frau und ihr Zusammenhang mit dem Beginn einer natürlichen Geburt“ wurde von der Ethikkommission des Landes Oberösterreich am 28.4.2016 genehmigt. Der bei der Ethikkommission des Landes Oberösterreich eingereichte (siehe Anhang 1) Untersuchungsplan erforderte 60 Teilnehmerinnen bei einer postulierten Drop-out-Rate von ca. 50 %. Geplant war eine bizzentrische interventionelle Pilotstudie mit einer Kohorte und explorativem/deskriptivem Ansatz.

- Visite 1:** (Tag 0) Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung in der 38. SSW. Aushändigung der Patientinneninformation und Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme sowie Dokumentationsbogen. Laborkontrolle und Kardiotokografie (CTG).
- Visite 2:** (Tag der Geburt) Übernahme des Dokumentationsbogens, Laborkontrolle, CTG.
- Visite 3:** (1. Lebenswoche des Kindes) : Klärung offener Fragen, Dokumentation des Geburtsverlaufs/Laborwerte, Abschlussgespräch.

5.1.1 Durchzuführende Therapie und Diagnostik

Studienbezogen sollte eine Messung der Körpertemperatur dreimal täglich vaginal durchgeführt werden, beginnend in der 38. SSW bis zur Geburt. Die Temperaturmessungen hatten mit dem Fieberthermometer Geratherm[®]digital basal (mit einer Messgenauigkeit von 0,01 °C) zu erfolgen. Dieses Thermometer ist zugelassen für die Zykluskontrolle der Frau. Untersuchungen, die im Studienzeitraum zu Routinezwecken durchgeführt wurden, waren dreimalige Blutabnahmen (bei Studieneinschluss, bei Aufnahme ins Kreißzimmer, im Wochenbett) und zweimalige CTG-Kontrollen (bei Studieneinschluss, bei Aufnahme ins Kreißzimmer).

5.1.2 Vorrangige Zielgrößen

- Veränderung der Körpertemperatur (um 0,01 °C) 72, 48 und 24 Stunden vor dem natürlichen Geburtsbeginn,
- Veränderungen der maximalen zirkadianen Schwankungen der Körpertemperatur (um 0,01 °C) am Tag 7, 6, 5, 4, 3, 2 und 1 vor der natürlichen Geburt.

5.1.3 Nebenzielgrößen

Gegebenenfalls Post-hoc-Festlegung weiterer Körpertemperaturdifferenzbildungen

5.1.4 Variablen

Es wurden folgende mütterliche, kindliche und geburtsbezogene Variablen erhoben:

Mütterliche Variablen

- Körpertemperatur auf 0,01 °C genau, 3 × täglich vaginal gemessen
- Alter (Jahre)
- Body-Mass-Index (BMI) in der 36. SSW (kg/m²)
- regelmäßige Menstruation vor der Schwangerschaft (ja/nein)
- natürliche Empfängnis (ja/nein), falls nein (Clomifen/In-vitro-Fertilisation, IVF)
- Verlauf der Schwangerschaft (komplikationslos/mit Komplikationen)
- Raucherin in der Schwangerschaft (ja/nein)
- Abstrich und Untersuchung auf β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B (GBS) (positiv/negativ/nicht bekannt)
- Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP-Wert) (mg/l) in 38. SSW; bei Aufnahme ins Kreißzimmer, im Wochenbett

Kindliche Variablen

- Kindslage (Längslage/Beckenendlage)
- Apgar-Wert
- pH-Wert des Nabelschnurblutes
- Geburtsgewicht (g)
- kindliche Länge (cm)
- Kopfumfang (cm)
- Geschlecht des Kindes (m/w)

Geburtsbezogene Variablen

- errechneter Geburtstermin (Datum)
- Beginn regelmäßiger Wehen (Datum und Uhrzeit)
- Blasensprung (Datum und Uhrzeit)
- Fruchtwasser (klar/trüb/grün)

- Wehentätigkeit (regelmäßig/medikamentös unterstützt)
- Muttermundweite bei Aufnahme (cm)
- Dauer der Geburt (h/min)
- Geburtsmodus (vaginal/sekundäre Sectio caesarea – im Folgenden nur Sectio genannt), falls sekundäre Sectio: mütterliche/kindliche Indikation

5.1.5 Material

- Sonografiegerät Volusion E8, der Firma GE Healthcare Austria GmbH & Co OG; Zipf, Österreich (CE 0123)
- Fieberthermometer Geratherm[®] digital basal GT-3230 der Firma Geratherm Medical AG; Geschwenda, Deutschland; mit einer Messgenauigkeit von 0,01 °C und entsprechender Zulassung für den medizinischen Bereich (CE 0197)
- CTG Gerät der Firma Philips Austria GmbH, Avalon CTS; Wien, Österreich (CE 0366)

5.1.6 Prüfzentren

An der Durchführung der Studie waren die gynäkologischen und geburtshilflichen Abteilungen zweier Prüfzentren beteiligt: das LKH Kirchdorf an der Krems und das LKH Steyr. Mit einer kumulierten jährlichen Geburtenzahl von ca. 1.800 Geburten und unter der Leitung von Prim. Univ.-Prof. DDr. Hermann Enzelsberger konnte die statistisch erforderliche Anzahl an Teilnehmerinnen ($n = 60$ bei einer Drop-out-Rate von ca. 50 % und demnach erwarteten „valid cases“ von 30) realisiert werden.

5.1.7 Untersuchungsablauf

Die potenziellen Teilnehmerinnen wurden von ihren niedergelassenen Gynäkologen zur routinemäßigen Vorsorgeuntersuchung in der 38. SSW an die geburtshilflichen Ambulanzen überwiesen. Nach einer ausführlichen Anamnese bezüglich Schwangerschaftsverlauf, Grunderkrankungen, Operationen etc. erfolgte eine geburtshilfliche Sonografie sowie die Anlage eines CTG. Stellte sich in der Anamnese und bei den klinischen Untersuchungen ein unauffälliger Befund dar, wurde der Mutter-Kind-Pass erneut gesichtet und die Frau wurde nach weiteren möglichen Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt.

5.1.8 Einschlusskriterien

- gesunde Frauen in der 38. SSW
- Alter zwischen 18. und 50. Lebensjahr
- Erstgravida
- mit der Intention einer natürlichen Geburt
- unauffällige Sonografie am Einschlussstag
- unauffälliges CTG am Einschlussstag

- schriftliche Einwilligungserklärung der Betreffenden nach erfolgter Aufklärung

5.1.9 Ausschlusskriterien

- geplante primäre Sectio
- Gestoseverdacht
- bekannte fieberhafte Infekte am Tag der Erstuntersuchung
- bekannte systemische Erkrankungen am Tag der Erstuntersuchung
- CRP-Erhöhung im Rahmen der Aufnahme- oder Verlaufslaboruntersuchung
- Teilnahme der Betreffenden an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem geplanten Studieneinschluss
- Erkrankungen, die es der Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite der klinischen Prüfung abzuschätzen
- Anzeichen darauf, dass die Betreffende den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft)
- Mehrlingsschwangerschaften

Wurden die studienspezifischen Kriterien erfüllt, erfolgte eine Kontaktaufnahme mit der Betreffenden mit Hinweis auf die Möglichkeit einer Teilnahme.

5.2 Erste Visite (Tag 0)

Bestand grundsätzliches Interesse an einer Teilnahme an der Studie, wurde der potenziellen Teilnehmerin die Teilnehmermappe ausgehändigt. Inhalt der Mappe:

- Patientinneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie (siehe Anhang 2)
- Dokumentationsbogen und Ausfüllhilfe (siehe Anhang 3)
- Kugelschreiber
- Fieberthermometer Geratherm[®] digital basal

Es erfolgte eine umfassende Aufklärung über Nutzen, Risiko und Aufwand der Studie.

Aufklärung und Einwilligungserklärung Die Patientinneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie (Anhang 2), wurde ausgefüllt und unterschrieben. Eine Kopie wurde der Teilnehmerin ausgehändigt. Das Original wurde im Prüfzentrumsordner abgelegt.

Tabelle 1: Auszug aus der Ausfüllhilfe des Dokumentationsbogens (vollständig ersichtlich in Anhang 3)

Datum	1. Messung	2. Messung	Messung beeinflusst
02.02.2016	36,42 C°	37,13 C°	–

Instruktionen zur häuslichen Temperaturmessung und zum Ausfüllen des Dokumentationsbogens Der Dokumentationsbogen (siehe Tabelle 1 und Anhang 3) wurde ausführlich besprochen sowie die Funktion des Fieberthermometers überprüft und demonstriert. Die Teilnehmerinnen wurden aufgefordert, 14 Tage vor dem errechneten Geburtstermin mit den vaginalen Temperaturmessungen zweimal täglich zu beginnen.

- Erste Messung, unmittelbar vor dem Aufstehen am Morgen nach mindestens 5 Stunden Schlaf.
- Zweite Messung, zwischen 20:00 und 22:00 Uhr; hier war ein Zeitpunkt zu wählen, den die Teilnehmerin über den gesamten Messzeitraum beibehalten sollte.

Das ausgehändigte digitale Fieberthermometer Geratherm[®] digital basal sollte bis zur Markierung vaginal eingeführt werden. Für ein korrektes Ergebnis wurden die Teilnehmerinnen aufgefordert, die Messung nach dem Signalton für eine weitere Minute fortzuführen.

Als mögliche Einflussfaktoren der Messung wurden definiert:

- fieberhaft erkrankt
- körperlich oder emotional sehr gestresst
- weniger als 5 Stunden Nachtschlaf
- körperliche Anstrengung (z. B. Sport) weniger als eine Stunde vor der Messung
- Vollbad, Therapie, Duschen weniger als eine Stunde vor der Messung

Es wurde darauf hingewiesen, Einflussfaktoren zu dokumentieren, ebenso wie den Beginn der ersten regelmäßigen Wehen. Als regelmäßig wurden mehr als vier Wehen pro Stunde definiert.

Blutabnahme Als letzter Schritt der ersten Visite erfolgte eine venöse Blutabnahme. Besonderes Augenmerk bei der Dokumentation wurde auf Auslenkungen der Infektparameter (Leukozytenerhöhungen, CRP-Erhöhung) und mögliche Stoffwechselabweichungen (TSH-Wert) gelegt. Gravierende Abweichungen der restlichen Parameter wurden ebenfalls berücksichtigt und hätten zum Ausschluss geführt.

5.3 Zweite Visite (Tag der Geburt)

Abgabe Dokumentationsbogen Der Dokumentationsbogen wurde im Rahmen der Aufnahme ins Kreißzimmer von den Teilnehmerinnen abgegeben. Er wurde bei der Patientenakte hinterlegt.

Laborkontrolle Bei Aufnahme ins Kreißzimmer erfolgte abermals eine venöse Blutabnahme, die für die Studie relevanten Infektparameter wurden dokumentiert. Die Beurteilung erfolgte analog zur ersten Visite.

5.4 Dritte Visite (in der ersten Lebenswoche des Kindes)

Dokumentation Auf den geburtshilflichen Stationen wurden die Dokumentationsbögen gesammelt und gesichtet. Daten, die im Zusammenhang mit der Geburt und dem Kind standen, wurden dokumentiert (siehe Anlage 2). Neben den bereits definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Daten der Teilnehmerinnen, welche weniger als 5 volle Messtage von Studienstart bis zur Geburt erreicht hatten oder mehr als einen Messfehler in den letzten 5 Tagen vor der Geburt hatten, nur demografisch betrachtet.

Abschlussgespräch Im Abschlussgespräch wurden noch offene Fragen geklärt. Den Teilnehmerinnen wurde für ihre Mitarbeit gedankt und ein kleines Präsent mit Glückwünschen überreicht.

5.5 Teilnehmerinnengruppe

Im Zeitraum Mai bis August 2016 waren 71 Frauen bereit, 14 Tage vor dem errechneten Geburtstermin an der Studie teilzunehmen. In diesen Fällen erfolgte eine vollständige 1. Visite. 58 Teilnehmerinnen reichten ihre Dokumentationsbögen ein und nahmen an der 2. Visite teil und hatten zumindest einmal ihre Temperatur gemessen. Somit konnten ihre demografischen Daten mittels ITT-Analyse (ITT: Intention-to-treat) ausgewertet werden. In der PP-Analyse (PP: Per-Protocol-Analyse) wurden jene 37 Teilnehmerinnen betrachtet, welche die Kriterien der 3. Visite erfüllt hatten. In den beiden Kollektiven (ITT und PP) wurden alle vorhandenen Daten bis auf die Temperaturangaben ausgewertet. Aus dem PP-Kollektiv wurden weitere Subkollektive gebildet:

- Subkollektiv 1, $n = 35$; die Teilnehmerinnen, bei denen vollständige Temperaturwerte 18 bis 30 Stunden vor dem Einsetzen der Geburtswehen vorhanden waren und außerdem analoge Temperaturwerte 24 und 48 Stunden früher. Somit waren 3 aufeinanderfolgende Abend- oder Morgenwerte verfügbar. Vorletzte oder drittletzte fehlende Werte wurden interpoliert.
- Subkollektiv 2, $n = 32$; die Teilnehmerinnen, bei denen komplette Temperaturwertpaare (Morgen- und Abendwerte) an den letzten 5 Kalendertagen vor dem Einsetzen der Geburtswehen verfügbar waren. Weiter zurückliegende Werte wurden auch hier bei Bedarf interpoliert.

5.6 Charakteristika

5.6.1 Körpertemperatur

Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit ist der Parameter Körpertemperatur, welcher zweimal täglich zu messen war. Ein einmaliger Messfehler wurde interpoliert. Da sich hieraus Qualitätsunterschiede der Daten ergaben, wurden zusätzlich zwei Subkollektive gebildet. Das

Subkollektiv 1, bestehend aus 35 Teilnehmerinnen, lieferte korrekte Messwerte 18 bis 30 Stunden vor dem Einsetzen der Geburtswehen. Zu diesen Temperaturwerten waren analoge Temperaturwerte 24 und 48 Stunden vor dem Einsetzen der Geburtswehen vorhanden. In den 5 Kalendertagen vor der Geburt musste jedoch ein Wert interpoliert werden. Das Subkollektiv 2, bestehend aus 32 Teilnehmerinnen, hatte komplette Temperaturpaarwerte in den letzten 5 Kalendertagen vor der Geburt, es musste daher in diesem Zeitraum kein Wert interpoliert werden.

5.6.2 Charakteristika der Teilnehmerinnen

Alter und BMI der Teilnehmerinnen wurde erfasst. Als letztes Gewicht wurde das in der 36. Schwangerschaftswoche im Mutter-Kind-Pass dokumentierte herangezogen. Eine regelmäßige Menstruation vor der Schwangerschaft, die Art der Empfängnis – natürlich oder unterstützt durch Clomifen bzw. IVF – wurden ebenfalls erhoben. Der Schwangerschaftsverlauf wurde hinsichtlich der Studienkriterien auf Komplikationen, Substanzmittelabusus oder benötigter Dauermedikation betrachtet. Laborchemisch lag das Hauptaugenmerk auf den CRP-Werten, welche dreimalig kontrolliert wurden: in der 38. SSW, bei Aufnahme ins Kreißzimmer und im Wochenbett. Das Ergebnis des GBS-Abstriches und die mögliche therapeutische Intervention wurden festgehalten.

5.6.3 Charakteristika der Geburt

Der errechnete Geburtstermin legte den Rahmen für den Messzeitraum fest und wurde dem Mutter-Kind-Pass entnommen. Der regelmäßige Wehenbeginn wurde von den Teilnehmerinnen auf dem Dokumentationsbogen festgehalten und zusätzlich mit der Dokumentation der Hebammen abgeglichen. Für diese Studie wurden 4 Wehen pro Stunde als regelmäßig definiert. Die Muttermundweite bei Aufnahme, der Zeitpunkt des Blasensprunges und die Farbe des Fruchtwassers wurden dem Geburtsprotokoll entnommen. Die Qualität der Wehentätigkeit wurde mit „regelmäßig“ oder „medikamentös unterstützt“ festgehalten. Die Dauer der Geburt wurde definiert vom Zeitpunkt der regelmäßigen Wehentätigkeit bis zur Geburt des Kindes. Der Geburtsmodus wurde unterteilt in vaginal oder sekundäre Sectio. Im Falle einer Sectio wurde hinsichtlich der Indikation (mütterlich oder kindlich) unterschieden.

5.6.4 Charakteristika des Kindes

Neben der Kindslage wurden die Vitalparameter des Kindes, Apgar-Werte und pH-Wert des Nabelschnurblutes erfasst. Die körperlichen Daten wie Gewicht, Länge und Kopfumfang wurden ebenfalls erhoben. Das Geschlecht des Kindes stellte den letzten Punkt des Dokumentationsbogens dar.

5.7 Statistische Methodik

Die Daten wurden auf dem Dokument der Einwilligungserklärung codiert und pseudonymisiert mittels Microsoft Excel 2016 erfasst. Eine Decodierung ist nur mit den in den Prüfbögen aufliegenden Einwilligungserklärungen möglich. Die statistische Analyse wurde unter der Verwendung des statistischen Statistiksoftwarepakets Open-Source R, Version 3.2.3. (The R Foundation für Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

Alle Datensätze kontinuierlicher Variablen wurden auf Normalverteilung überprüft (Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Signifikanzkorrektur, Typ-I-Fehler = 10 %). Untergruppenvergleiche von normal verteilten Datensätzen wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt (Test auf Varianzhomogenität: Levene-Test, Typ-I-Fehler 5 %). Die Datensätze von kontinuierlichen Variablen ohne normalverteilte Datensätze wurden durch den Exakten-Mann-Whitney-U-Test, Datensätze von dichotomen Variablen mit dem Fishers-Exakter-Test verglichen.

Für intraindividuelle Vergleiche von Datensätzen mit Normalverteilung (siehe oben) und Sphärizität (Mauchly-Test, Typ-I-Fehler = 5 %) wurde eine Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (analysis of variance, ANOVA) verwendet. Ansonsten wurden die Vergleiche mit dem nicht parametrischen Verfahren Friedman-Rangvarianzanalyse durchgeführt. Der Typ-I-Fehler wurde nicht für mehrere Tests angepasst. Daher sind die Ergebnisse der Interferenzstatistik nur beschreibend.

Kapitel 6

Ergebnisse

Von 58 Probandinnen in toto (ITT) konnten zwar demografische Daten erhoben werden, jedoch waren davon nur die Daten von 37 Patientinnen per Protocol (PP) verwertbar. Von diesen 37 Frauen waren bei 35 Temperaturwerte drei aufeinanderfolgende Abend- und Morgenwerte vorhanden. Diese Gruppe wurde als Subkollektiv 1 klassifiziert. Bei 32 von ihnen waren komplette Temperaturwertpaare (Morgen- und Abendwerte) an den letzten 5 Kalendertagen vor dem Einsetzen der Geburtswehen verfügbar. Fehlende Werte – bis auf die letzten Werte vor dem Einsetzen der Wehen – wurden interpoliert. Diese Gruppe wurde als Subkollektiv 2 bezeichnet.

6.1 Deskriptive Analyse

Für die vorliegende Arbeit und ihre Fragestellungen wurden lediglich die Daten des Subkollektivs 2 ($n = 32$) als relevant betrachtet, da in dieser Gruppe alle Temperaturwertpaare (Morgen- und Abendwerte) vollständig an den letzten 5 Tagen vor dem Einsetzen der Geburtswehen verfügbar waren. Somit konnte trotz der aufgrund des klinischen Settings geringen Stichprobengröße mit zuverlässigen Aussagen gerechnet werden. Die Ergebnisse der deskriptiven ITT-Analyse, der PP-Analyse und die Angaben zum Subkollektiv 1 können dem Anhang entnommen werden. Die deskriptiven Daten wurden hinsichtlich des Geschlechts des Kindes sowie der Art der Wehentätigkeit (regelmäßig versus medikamentös unterstützt) analysiert:

6.1.1 Daten der Frauen

Die demographischen und medizinisch relevanten Daten der 32 Frauen wurden einerseits getrennt nach Subgruppenstratum 1 (Geschlecht des Kindes) und andererseits nach Subgruppenstratum 2 (Wehentätigkeit) sowie für das gesamte Subkollektiv 2 deskriptiv analysiert. In Tabelle 2 werden die Mittelwerte jener Parameter, die die Mutter betreffen, beschrieben.

Tabelle 2: Daten der Frauen deren Temperatur erfasst und nach dem Geschlecht des Kindes und nach der Qualität der Wehentätigkeit unterteilt wurden. m: männlich, w: weiblich, n: Anzahl der Probandinnen, MW: Mittelwert, SSW: Schwangerschaftswoche, CRP1: C-Reaktives Protein beim ersten Messzeitpunkt, CRP2: C-Reaktives-Protein beim zweiten Messzeitpunkt, TSH: Thyreoidea stimulierendes Hormon

	Subgruppenstratum 1 Geschlecht des Kindes		Subgruppenstratum 2 Wehentätigkeit		Gesamt
	weiblich	männlich	regel- mäßig	medika- menten unterstützt	
	$n = 14$	$n = 18$	$n = 18$	$n = 14$	$n = 32$
	MW (Median)	MW (Median)	MW (Median)	MW (Median)	MW (Median)
Alter [Jahre]	30,36 (31,00)	29,06 (28,00)	28,22 (28,00)	31,43 (29,63)	29,63 (29,50)
Gewicht in der 36. SSW [kg]	79,25 (79,00)	77,00 (77,00)	76,81 (76,50)	79,50 (81,50)	77,96 (79,00)
Größe [cm]	167,14 (167,00)	167,67 (169,00)	167,17 (166,50)	167,79 (169,00)	167,44 (168,00)
Body-Mass-Index [kg/m ²]	28,13 (27,22)	27,39 (26,94)	27,19 (27,16)	28,40 (27,96)	27,71 (27,16)
CRP1 zum Zeitpunkt des Einschlusses der Probandin in die Studie [mg/l]	4,51 (3,40)	5,00 (3,00)	4,47 (3,15)	5,32 (4,00)	4,84 (3,20)
CRP2 nach Eintreffen des Zielereignisses (regelmäßige Wehentätigkeit, die zur Geburt führt) [mg/l]	3,85 (3,60)	7,33 (5,00)	6,41 (3,85)	5,38 (3,30)	5,91 (3,70)
TSH der Mutter [mU/l]	2,39 (1,99)	1,89 (1,83)	2,29 (1,99)	1,87 (1,83)	2,10 (1,88)

6.1.2 Daten des Kindes

Die Mittelwerte der erfassten Daten der Kinder des Subkollektivs 2 wurden in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Daten des Kindes welche nach dem Geschlecht des Kindes und nach der Qualität der Wehentätigkeit unterteilt wurden. m: männlich, w: weiblich, n: Anzahl der Probandinnen, MW: Mittelwert, Apgar: Atem, Puls, Grimassieren (Muskeltätigkeit), Aussehen und Reaktion

	Subgruppenstratum 1 Geschlecht des Kindes		Subgruppenstratum 2 Wehentätigkeit		Gesamt
	weiblich	männlich	regel- mäßig	medika- menten unterstützt	
	$n = 14$	$n = 18$	$n = 18$	$n = 14$	$n = 32$
	MW (Median)	MW (Median)	MW (Median)	MW (Median)	MW (Median)
Apgar-Wert 1 min	8,71 (9,00)	9,00 (9,00)	9,00 (9,00)	8,71 (9,00)	8,88 (9,00)
Apgar-Wert 5 min	9,79 (10,00)	9,89 (10,00)	9,83 (10,00)	9,86 (10,00)	9,84 (10,00)
Apgar-Wert 10 min	10,00 (10,00)	9,94 (10,00)	10,00 (9,93)	9,93 (10,00)	9,97 (10,00)
ph-Wert Nabelschnurblut arteriell	7,25 (7,24)	7,22 (7,22)	7,24 (7,24)	7,22 (7,21)	7,23 (7,23)
ph-Wert Nabelschnurblut venös	7,31 (7,34)	7,30 (7,28)	7,31 (7,36)	7,29 (7,27)	7,30 (7,32)
Geburtsgewicht [g]	3459,29 (3410,00)	3518,06 (3620,00)	3424,17 (3497,50)	3580,00 (3625,00)	3492,34 (3537,50)
Länge bei der Geburt [cm]	51,00 (50,50)	51,22 (51,50)	50,89 (50,00)	51,43 (51,00)	51,13 (51,00)
Kopfumfang bei der Geburt [cm]	34,89 (34,73)	35,42 (35,50)	35,17 (35,00)	35,21 (35,00)	35,19 (35,50)

6.1.3 Daten der Geburt

In Tabelle 4 sind die Mittelwerte der geburtsrelevanten Parameter ersichtlich.

Tabelle 4: Daten der Geburt welche nach dem Geschlecht des Kindes und nach der Qualität der Wehentätigkeit unterteilt wurden. m: männlich, w: weiblich, n: Anzahl der Probandinnen, MW: Mittelwert, SSW: Schwangerschaftswoche, CRP1: C-Reaktives Protein beim ersten Messzeitpunkt, CRP2: C-Reaktives-Protein beim zweiten Messzeitpunkt

	Subgruppenstratum 1 Geschlecht des Kindes		Subgruppenstratum 2 Wehentätigkeit		Gesamt
	weiblich	männlich	regel- mäßig	medika- menten unterstützt	
	$n = 14$	$n = 18$	$n = 18$	$n = 14$	$n = 32$
	MW (Median)	MW (Median)	MW (Median)	MW (Median)	MW (Median)
Intervall Beginn der Wehen bis Geburt [h]	10,20 (11,53)	8,23 (7,28)	8,03 (7,62)	11,47 (9,43)	9,53 (7,98)
Intervall Blasensprung bis Geburt [h]	6,83 (4,33)	6,95 (3,48)	5,50 (3,28)	8,69 (4,86)	6,89 (3,88)
Intervall Beginn der Wehen bis Blasensprung [h]	4,38 (6,61)	1,28 (2,25)	2,53 (5,17)	2,78 (3,71)	2,64 (4,46)
Intervall CRP1 bis Geburt [Tage]	18,93 (17,00)	15,94 (14,00)	18,33 (17,00)	15,86 (14,50)	17,25 (16,50)
Intervall CRP2 bis Geburt [Tage]	0,36 (0,00)	0,25 (0,00)	0,21 (0,00)	0,38 (0,00)	0,30 (0,00)
Intervall Blasensprung bis Geburt [h]	2,93 (2,50)	2,39 (2,00)	2,61 (3,00)	0,38 (0,00)	1,00 (0,30)

6.2 Statistische Analysen

Es erfolgten Mittelwertvergleiche der Temperaturwerte mittels Fishers-Exakter-Test, mittels Exakter-Mann-Whitney-Test sowie mittels unverbundenem 2-Stichproben-t-Test. Anschließend wurden Friedman-Rangvarianzanalysen sowie Varianzanalysen für Messwiederholungen zur Betrachtung des Zeitverlaufs berechnet.

6.2.1 Dauer der Geburt

Das Intervall zwischen Beginn der regelmäßigen Wehen (4 pro Stunde) und Geburt (in Stunden) war bei Frauen mit suffizienter Wehentätigkeit deutlich kürzer ($MW = 8,03$; $Median = 7,62$; $Range = 2,92 - 13,80$) als bei Frauen, die medikamentöse Unterstützung bekamen (Abbildung 5).

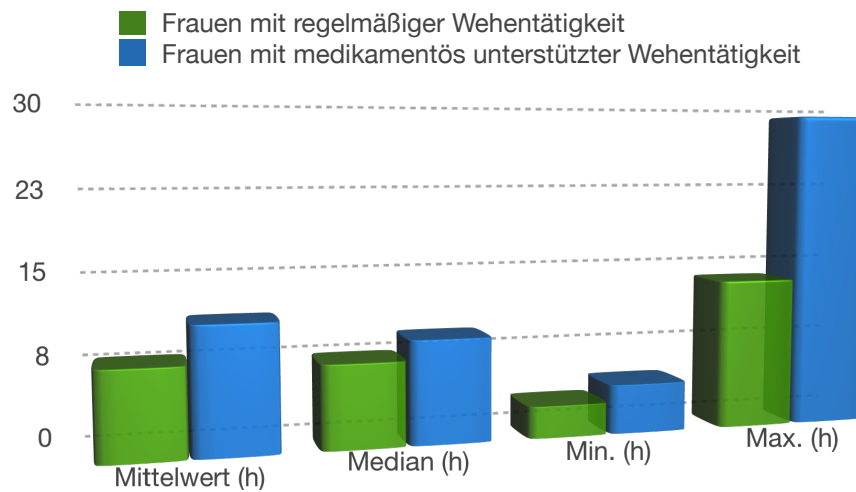


Abbildung 5: Dauer der Geburt unterteilt nach der Qualität der Wehentätigkeit. h: Stunden, Min.: Minimum, Max.: Maximum

6.2.2 Fruchtwasserbefund

Frauen, die eine regelmäßige Wehentätigkeit aufwiesen, unterschieden sich signifikant (auf 5-Prozent-Niveau) bezüglich ihres Fruchtwasserbefundes von Frauen, die eine medikamentöse Unterstützung der Wehentätigkeit bekamen (Abbildung 6). Frauen mit suffizienter Wehentätigkeit hatten signifikant weniger oft einen trüben Fruchtwasserbefund (Fishers-Exakter-Test, $p = 0,028$).

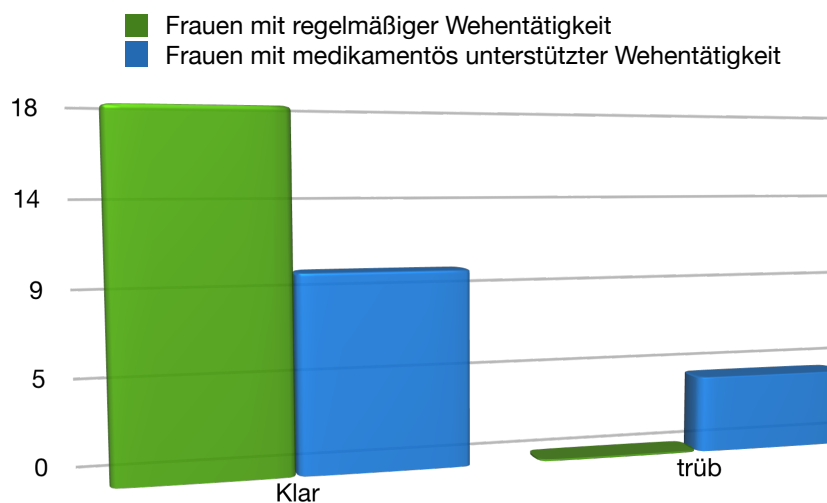


Abbildung 6: Fruchtwasserbefund unterteilt nach der Qualität der Wehentätigkeit.

6.2.3 Intervall errechneter Geburtstermin bis zum tatsächlichen Geburtszeitpunkt

Frauen, die einen Sohn zur Welt brachten, unterschieden sich signifikant auf dem 5-Prozent-Niveau von Frauen, die eine Tochter zur Welt brachten, bezüglich des Intervalls zwischen errechnetem Geburtstermin und tatsächlichem Geburtszeitpunkt. Bubenmütter wiesen ein signifikant kleineres Intervall auf als Mädchenmütter (unverbundener 2-Stichproben-t-Test, $p = 0,039$).

6.2.4 Temperaturwerte

Folgende Werte wurden bei einer Stichprobengröße von $n = 32$ für diese Arbeit erfasst und sowohl deskriptiv als auch statistisch einerseits für das Subgruppenstratum Geschlecht des Nachwuchses (weiblich: $n = 14$; männlich: $n = 18$) und andererseits das Subgruppenstratum Wehentätigkeit (regelmäßig: $n = 18$; medikamentös unterstützt: $n = 14$) analysiert.

6.2.5 Zusammenhänge zwischen Körpertemperatur und natürlichem Geburtsbeginn (Morgen/Abend)

Innerhalb des gesamten Subkollektivs 2 wurde der Zeitverlauf der Temperaturwerte mit Rangvarianzanalysen für Messwiederholungen überprüft, um einen Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur und dem natürlichen Geburtsbeginn zu klären. Nach einer Überprüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test sowie einer Überprüfung auf Sphärizität mit dem Mauchly-Test lieferte eine Friedman-Rangvarianzanalyse der Parameter T1a, T2a, T3a, T4a, T5a, T6a (Abendtemperaturwerte der 6 Tage vor Wehenbeginn) kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,165$). Auch die Betrachtung der Parameter Morgentemperatur (T1m, T2m, T3m, T4m, T5m, T6m) zeigte kein signifikantes Ergebnis (Friedman-Rangvarianzanalyse, $p = 0,870$). Und auch die Analyse des Zeitverlaufs der Parameter Diff1, Diff2, Diff3, Diff4, Diff5 und Diff6 ergab kein signifikantes Ergebnis (Varianzanalyse mit Messwiederholungen, $p = 0,279$).

Die Betrachtung der Temperaturmittelwerte des gesamten Subkollektivs 2 (siehe Abbildung 7) zeigte höhere Abendtemperaturwerte und niedrigere Morgentemperaturwerte. Am Tag 5 war der Abendtemperaturwert im gesamten Kollektiv am niedrigsten. Ein ähnlicher Temperaturverlauf zeigte sich auch bei Betrachtung der Mediane in Abbildung 8.

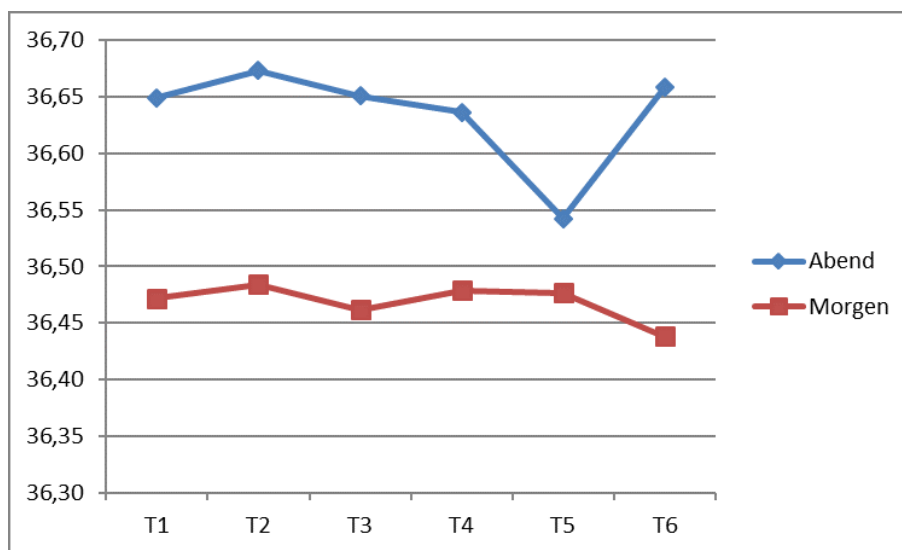


Abbildung 7: Mittelwerte der Einzelmessungen ($n = 32$). Y-Achse: Körpertemperatur in °C, X-Achse: Tx: Tag x vor der Geburt.

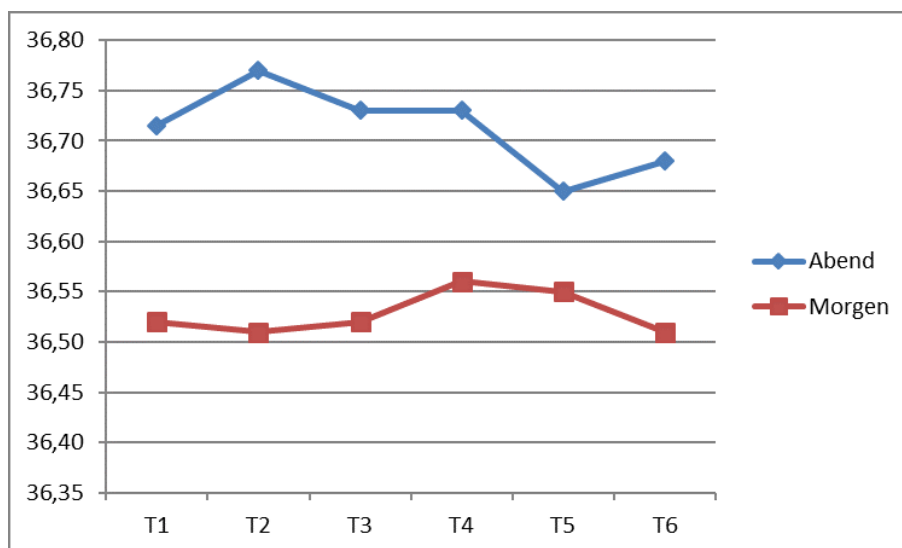


Abbildung 8: Mediane der Einzelmessungen ($n = 32$). Y-Achse: Körpertemperatur in °C, X-Achse: Tx: Tag x vor der Geburt.

Abend-/Morgentemperatur des gesamten Subkollektiv 2 In Bezug auf das Geschlecht des Kindes bestand kein Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Körpertemperatur und dem natürlichen Geburtsbeginn. Frauen, die ein Mädchen geboren hatten, unterschieden sich hinsichtlich ihrer Temperaturkurve nicht signifikant von Frauen, die einen Jungen geboren hatten.

6.2.6 Zusammenhänge zwischen medikamentös unterstützter Wehentätigkeit und der Körpertemperatur

Signifikante Unterschiede (auf dem 1-Prozent-Niveau und 5-Prozent-Niveau) konnten bei statistischer Analyse jener Frauen, die eine regelmäßige Wehentätigkeit zeigten, und jenen Frauen, deren Wehentätigkeit medikamentös unterstützt wurde, vorgefunden werden. Bei generell augenscheinlich erkennbar niedrigerer Körpertemperatur (abends) während der letzten 6 Tage vor der Geburt wiesen Frauen mit suffizienter Wehentätigkeit einen hochsignifikant niedrigeren Abendtemperaturwert am Tag 6 (unverbundener 2-Stichproben-t-Test, $p = 0,006$) im Vergleich zu Frauen auf, deren Wehentätigkeit medikamentös unterstützt werden musste. Bei Vergleich der Mittelwerte hatten Frauen mit regelmäßiger Wehentätigkeit eine um $0,30^\circ\text{C}$ niedrigere Abendtemperatur als Frauen, die eine Wehenmedikation benötigten. Bei Betrachtung der Mediane der Abendtemperatur an Tag 6 ergab sich eine Temperaturdifferenz von $0,26^\circ\text{C}$ zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 9).

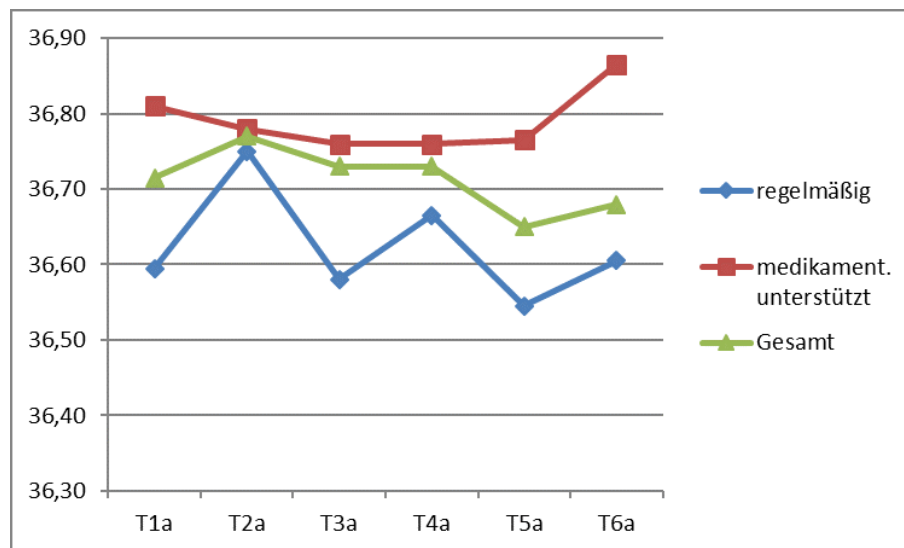


Abbildung 9: Mediane der Einzelmessungen 6 Tage vor der Geburt. Y-Achse: Körpertemperatur in $^\circ\text{C}$, X-Achse: Txa: Abends am Tag x vor der Geburt.

MEDIANE

Bezüglich der Morgentemperatur zeigten Frauen mit regelmäßiger Wehentätigkeit und Frauen, die eine medikamentöse Unterstützung der Wehentätigkeit erhielten, keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 10).

Zudem wiesen die Frauen mit regelmäßiger Wehentätigkeit auch am Abend des 5. Tages vor der Geburt einen signifikant niedrigeren (5-Prozent-Niveau) Temperaturwert auf als die Probandinnen, die eine medikamentöse Unterstützung der Wehentätigkeit bekamen (Exakter-Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,046$). Bei Vergleich der Mittelwerte hatten Frauen mit regelmäßiger Wehentätigkeit am Abend des 5. Tages vor der Geburt eine um $0,31\text{ }^{\circ}\text{C}$ niedrigere Abendtemperatur als Frauen, die eine Wehenmedikation benötigten. Bei Betrachtung der Mediane ergab sich eine Temperaturdifferenz von $0,22\text{ }^{\circ}\text{C}$ zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 11).

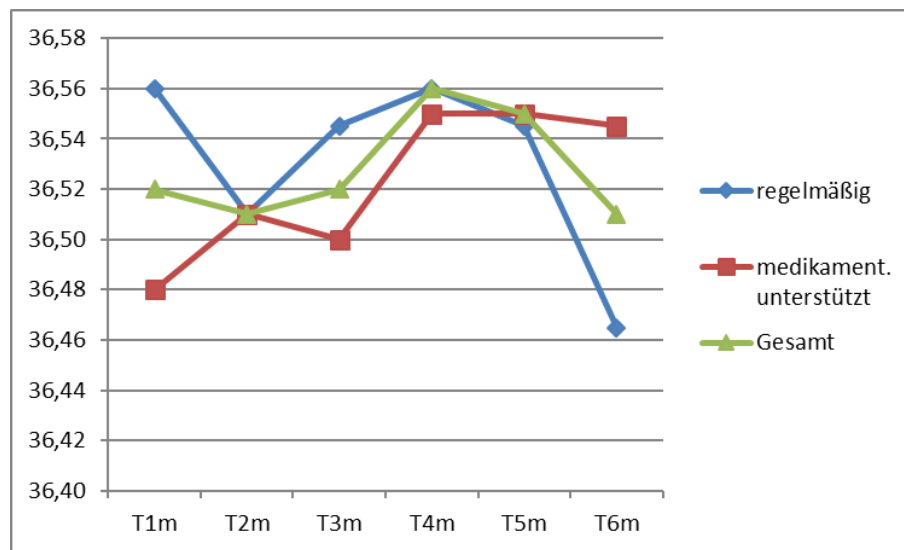


Abbildung 10: Mediane der Einzelmessungen morgens 6 Tage vor der Geburt. Y-Achse: Körpertemperatur in $^{\circ}\text{C}$, X-Achse: Txm: Morgens am Tag x vor der Geburt.

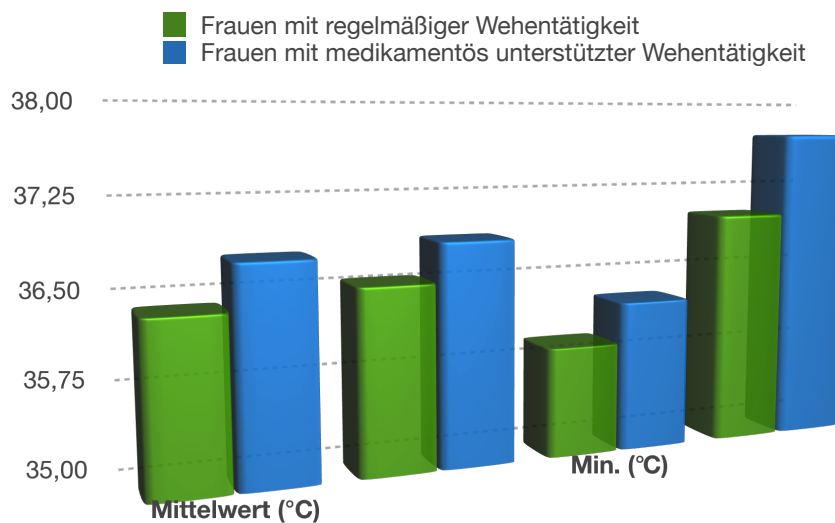


Abbildung 11: Abendtemperatur Tag 5 vor der Geburt.

6.2.7 Tagesrhythmik der Temperatur

Ein hochsignifikantes Ergebnis zeigte sich bezüglich der Differenz von Morgen- und Abendtemperatur im Vergleich zwischen Frauen mit medikamentöser Wehenunterstützung und jenen mit regelmäßiger Wehentätigkeit. Frauen mit regelmäßiger Wehentätigkeit hatten bei durchschnittlich niedrigerer Körpertemperatur eine positive Temperaturdifferenz während der letzten sechs Tage vor der Geburt.

Dies zeigte sich auch in einer hochsignifikant gegensätzlichen Temperaturdifferenz am 5. Tag vor der Geburt (unverbundener 2-Stichproben-t-Test, $p = 0,002$) bei Frauen, die bei der Geburt regelmäßige Wehen zeigten im Vergleich zu jenen, die eine medikamentöse Unterstützung der Wehentätigkeit benötigten (Abbildung 12).

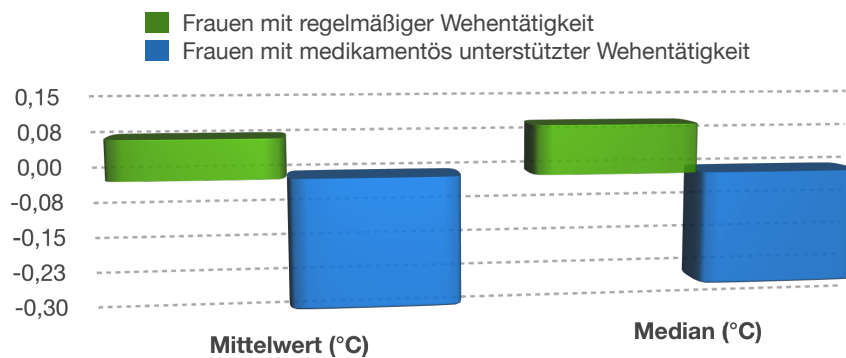


Abbildung 12: Differenz Morgentemperatur zu Abendtemperatur am Tag 5 vor der Geburt.

Auch am Tag 1 zeigte sich dieser Effekt statistisch signifikant auf dem 5-Prozent-Niveau (unverbundener 2-Stichproben-t-Test, $p = 0,017$), wie aus Abbildung 13 hervorgeht.

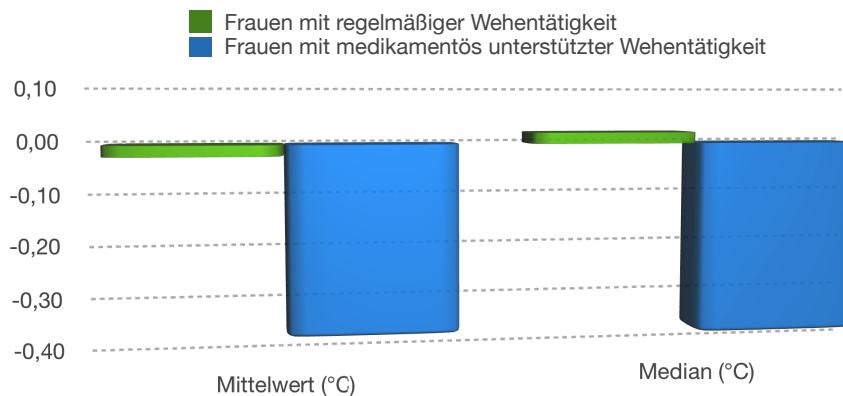


Abbildung 13: Differenz Morgentemperatur minus Abendtemperatur am Tag 1 vor der Geburt.

6.3 Einzelanalysen

Nach Subtraktion der Abend- von der Morgentemperatur zur Bestimmung der Differenz war bei typischerweise höherer Abend- als Morgentemperatur ausschließlich mit negativen Differenzwerten zu rechnen. Dass die Körpertemperatur bei Frauen, die gute Wehen zeigten, abends sogar niedriger zu sein schien als morgens, war bei der statistischen Analyse des Gesamtkollektivs aufgrund der geringen Varianz der menschlichen Körpertemperatur und der doch eher geringen Stichprobengröße untergegangen. Daher wurden die Teilnehmerinnen noch einmal in Einzelanalysen betrachtet, um genauere Aussagen über deren Temperaturverlauf treffen zu können.

6.3.1 Subgruppe Frauen mit regelmäßiger Wehentätigkeit

Schon ein erster direkter Vergleich dreier Frauen (pseudonymisiert) zeigte ein ähnliches Muster im Temperaturverlauf vor der Geburt mit einer „Umkehr“ des zirkadianen Tagesrhythmus ab dem ca. 5. Tag und einer Temperaturabsenkung ab dem ca. 3. Tag vor der Geburt und einem Temperaturtiefstwert um den 2. Tag vor der Entbindung. Die Temperaturwerte jeder einzelnen Frau in diesem Kollektiv wurden im Zeitverlauf grafisch dargestellt. Auf diese Art konnten leichte Schwankungen bezüglich des Zeitpunktes des Temperaturabfalls, jedoch vergleichbare Temperaturverläufe, festgestellt werden (Abbildung 14).

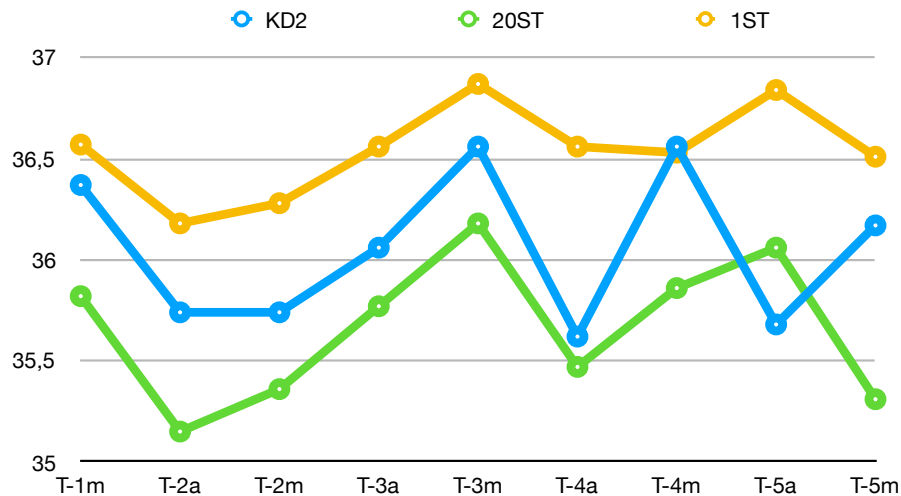


Abbildung 14: Beispielhaft sind Temperaturverläufe von drei Frauen (pseudonymisiert) mit regelmäßigen Wehen dargestellt. Y-Achse: Körpertemperatur in °C, X-Achse: Txm: Morgens am Tag x vor der Geburt, Txa: abends am Tag x vor der Geburt.

Bei der Patientin mit dem Pseudonym 29ST zeigte sich die „Umkehr“ des Tag-Nacht-Rhythmus bereits 7 Tage vor dem Geburtstermin. Jedoch war auch bei ihr das Muster mit einer Temperaturabsenkung um den 3. Tag vor der Geburt herum ersichtlich (Abbildung 15).

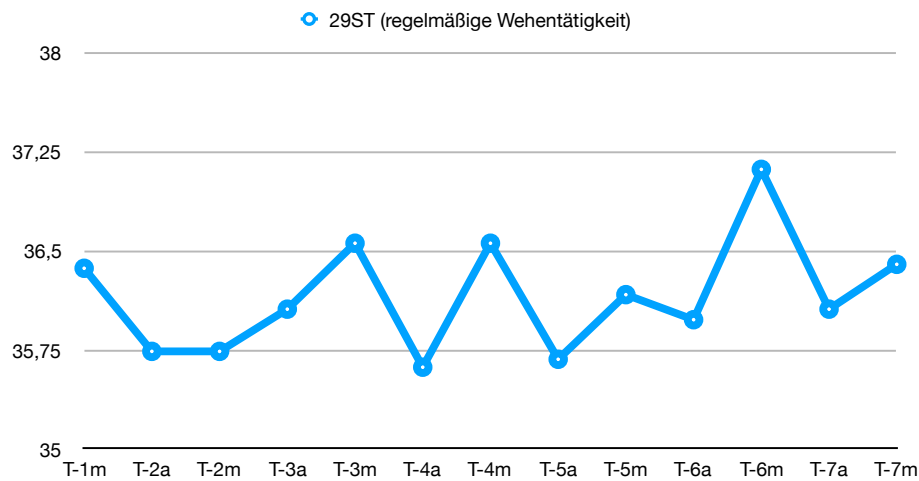


Abbildung 15: Regelmäßige Wehentätigkeit am Beispiel der Patientin 29ST. Y-Achse: Körpertemperatur in °C, X-Achse: Txm: Morgens am Tag x vor der Geburt, Txa: abends am Tag x vor der Geburt

Bei Probandin 2ST lagen lückenlos Messwerte bis 9 Tage vor dem Geburtstermin vor. Bei ihr war eine scheinbar „geringe Temperaturdifferenz“ von Tag 9 bis Tag 7 vor der Geburt erkennbar. An Tag 6 folgte eine deutlich erhöhte Morgentemperatur mit einer Absenkung um 1 °C innerhalb eines Tages (Tag 6). An Tag 4 stieg die Temperatur noch einmal an, um sich dann ab Tag 3 kontinuierlich über mehrere Messzeitpunkte hinweg abzusenken und am Tag 2 ihren Tiefpunkt zu erreichen. Am Tag 1 vor der Entbindung stieg die Temperatur schon wieder. (Abbildung 16).

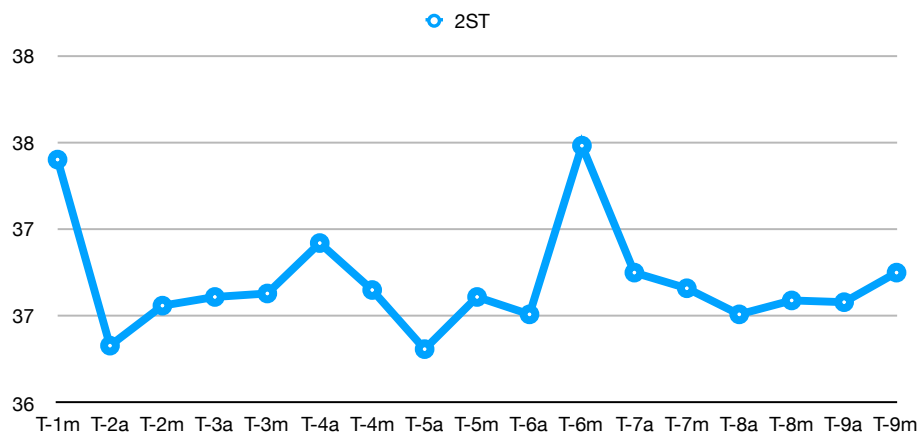


Abbildung 16: Temperaturverlauf am Beispiel der Patientin 2ST. Y-Achse: Körpertemperatur in °C, X-Achse: Txm: Morgens am Tag x vor der Geburt, Txa: abends am Tag x vor der Geburt

6.3.2 Subgruppe Frauen mit medikamentöser Wehenunterstützung

Völlig anders sahen die Einzelanalysen jener Frauen aus, die bei der Geburt eine medikamentöse Unterstützung der Wehen benötigten. Bei fast allen dieser Probandinnen zeigte sich ein regulär erhaltener – im Vergleich zur anderen Subgruppe – zickzackförmiger Tag-Nacht-Rhythmus mit höherer Amplitude in der Temperaturkurve bis zur Entbindung. Auch ein Nadir um Tag 2 herum war nicht erkennbar, wie an der folgenden exemplarischen Darstellung (Abbildung 17) von vier Temperaturverläufen ersichtlich ist.

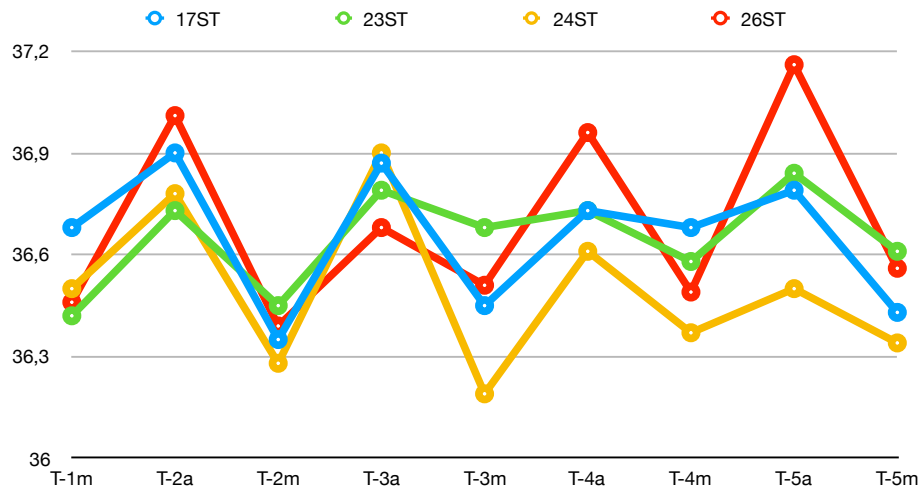


Abbildung 17: Beispielhaft sind Temperaturverläufe von vier Frauen (pseudonymisiert) mit medikamentöser Wehenunterstützung dargestellt. Y-Achse: Körpertemperatur in °C, X-Achse: Txm: Morgens am Tag x vor der Geburt, Txa: abends am Tag x vor der Geburt

6.3.3 Mittelwertvergleiche beider Subgruppen

Besonders deutlich werden die Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen beim direkten Vergleich der Mittelwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten (Abbildung 18). Während bei den Probandinnen, die keine Medikation benötigten, sich im Schnitt um den 5. Tag vor der Geburt herum ihre Tag-Nacht-Temperatur-Rhythmus umzukehren schien, blieb dieser bei den Frauen, die eine Unterstützung der Wehentätigkeit benötigten, bis zur Entbindung erhalten. Die Temperaturdifferenz war bei Frauen, die gute Wehen zeigten, geringer. Zudem zeigten diese Frauen eine kontinuierliche Absenkung der Temperatur über mehrere Messzeitpunkte ab dem 3. Tag vor der Geburt.

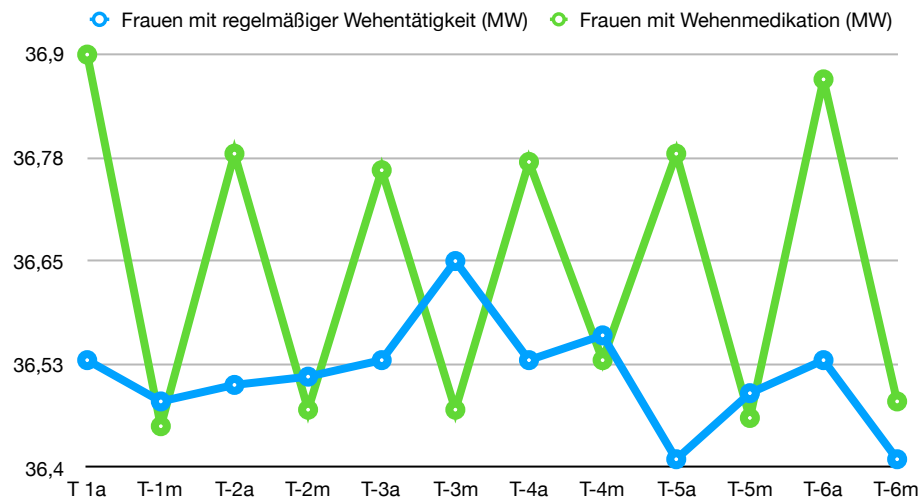


Abbildung 18: Temperaturkurven beider Subgruppen 6 Tage vor der Geburt bis zur Geburt. Y-Achse: Temperaturmittelwerte in °C, X-Achse: Txm: morgens am Tag x vor der Geburt, Txa: abends am Tag x vor der Geburt, MW: Mittelwert

Kapitel 7

Diskussion und Limitierungen

„Wissen Sie, ob es bei mir auch so ist wie bei unseren Kühen?“ Die Antwort auf eine Patientenfrage zu finden war Triebfeder dieser Studie. Besteht die Möglichkeit, anhand der Körpertemperatur einer spät graviden Frau auf den Beginn einer natürlichen Geburt zu schließen? In der Veterinärmedizin ist die Bestimmung der vaginalen oder rektalen Körpertemperatur ein verbreitetes Instrument zur Eingrenzung des Geburtszeitpunktes, bei verschiedenen Tierarten [17, 18, 76, 78]. In der Humanmedizin ist die Temperaturmessung, in der Phase der Spätgravidität, bisher jedoch noch nicht untersucht worden, um die nahende Geburt vorherzusagen. Bereits vor über 150 Jahren wurden Kenntnisse über tageszeitliche Körpertemperaturschwankungen [2] gewonnen. Zyklusbedingte Temperaturschwankungen sind seit 1960 [21] Teil der natürlichen Familienplanung und waren im methodischen Bereich für die vorliegende Studie eine Stütze. Abweichend von der Originalarbeit von Marshall J. [21] wurde in der vorliegenden Studie nicht einmal täglich vaginal die Basaltemperatur, sondern zweimal täglich (morgens und abends zu definierten Zeiten) die Körpertemperatur vaginal, über mindestens 7 Tage vor der Geburt, gemessen. Wünschenswert wären deutlich mehr tägliche Messungen. Zum Studienzeitpunkt waren Systeme wie ein alle 5 Minuten messender Vaginalring jedoch noch nicht etabliert [22] und die Bedenken bezüglich rasch sinkender Teilnehmerinnencompliance groß. Invasivere Messmethoden schieden aus ethischen Gründen ebenso aus, wodurch der methodische Kompromiss einer zweimaligen täglichen vaginalen Messung eingegangen wurde.

Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie ist es relevant, zwischen Frauen mit einem natürlichen Geburtsbeginn und suffizienten Wehen sowie Frauen mit natürlichem Geburtsbeginn jedoch mit wehenfördernder Medikation während der Geburt zu unterscheiden.

1. Nullhypothese: Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Körpertemperatur der spät graviden Frau und dem natürlichen Geburtsbeginn.
 - Ergebnis: Frauen mit natürlichem Geburtsbeginn und suffizienten Wehen zeigten ein Absinken der Körpertemperatur 3 Tage vor der Geburt.
2. Nullhypothese: Eine Einschränkung der Temperaturtagesrhythmik bei der spät graviden Frau steht in keinem zeitlichen Zusammenhang zu einem natürlichen Geburtsbeginn.
 - Ergebnis: Frauen mit natürlichem Geburtsbeginn und suffizienten Wehen, hatten eine Woche vor dem Geburtsbeginn eine um 0,20 °C niedrigere abendliche Körpertemperatur als die Frauen der Kontrollgruppe.

- Ergebnis: Frauen mit natürlichem Geburtsbeginn und suffizienten Wehen, zeigten ab 5 Tage vor der Geburt höhere Morgentemperaturwerte als Abendtemperaturwerte.

Nebenhypothese:

- Ergebnis: Im Bezug auf das Geschlecht des Kindes bestand kein Zusammenhang zur Körpertemperatur der Mutter.

Die Unterscheidung zwischen Frauen mit suffizienten Wehen und denen der Kontrollgruppe war entscheidend. Vergleichsstudien gibt es nur im veterinärmedizinischen Sektor, wehenfördernde Interventionen wurden dort jedoch von keinem Autor beschrieben [17–19, 76, 78, 81]. Um die Ergebnisse besser zu verstehen, wurden auch in dieser Studie Frauen mit einem natürlichen Geburtsbeginn und -verlauf gesondert betrachtet. Interessant ist an dieser Stelle, dass die beobachteten Effekte sich nur auf die Gruppe mit suffizienten Wehen bezogen. Wie zu erwarten war, zeigten Frauen mit suffizienten Wehen einen rascheren Geburtsverlauf und weniger häufig verfärbtes Fruchtwasser.

Die erste Nullhypothese wurde widerlegt, denn das Absinken der Körpertemperatur vor der Geburt konnte in dieser Studie beobachtet werden. Aufgrund der bekannten Temperaturkurven aus dem Bereich der natürlichen Familienplanung [21] (steiler Anstieg kurz vor der Ovulation) und der Tatsache, dass es beim Menschen kurz vor der Geburt vielmehr zu einem Progesteronentzug kommt [65] - anders als bei Tieren - wäre auch präpartal mit einem steilen Abfall zu rechnen gewesen. Der Hyperkortisolismus am Ende der Schwangerschaft könnte bei Mutter und Fetus die Deutlichkeit des Abfalls abmildern und den Temperaturanstieg kurz vor der Geburt erklären [65, 71].

Die zweite Nullhypothese, welche sich mit der Einengung der tageszeitlichen Temperaturvariabilität befasste, ließ sich widerlegen und zeigte zwei interessante Aspekte auf.

Der erste Teilaspekt bezieht sich auf die niedrigeren Abendkörpertemperaturwerte der Probandinnen mit suffizienter Wehentätigkeit. Wie zu erwarten war, bewegten sich die Differenzen bezüglich der Abendkörpertemperaturen zwischen den Gruppen in einem geringen Bereich von 0,2 bis 0,3 °C. An keinem der letzten 6 Tage vor der Geburt lag der Mittelwert der Abendkörpertemperatur bei Frauen mit regelmäßiger Wehentätigkeit über 36,59 °C, wohingegen die Frauen mit Medikation Mittelwerte von mindestens 36,72 °C bis maximal 36,82 °C aufwiesen. Ein möglicher Schlüssel mag in der mütterlichen und fetalen Thermoregulation liegen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die mütterliche Körpertemperatur im Laufe der Schwangerschaft abnimmt [59]. Auch die thermoneutrale Zone verschiebt sich nach unten [59] und selbst bei körperlicher Betätigung erreichen Schwangere nicht dieselbe Körpertemperatur wie eine nicht schwangere Vergleichsgruppe [61]. Frauen kühlen im Laufe der Schwangerschaft ab, wogegen die Körpertemperatur des wachsenden Fetus mit fortschreitender Schwangerschaft durch seinen steigenden Metabolismus zunimmt. Es wird vermutet, dass dieser Effekt den Fetus in utero vor thermalem Stress schützt und postpartal die Thermoadaptation des Kindes begünstigt [63]. Die Daten der vorliegenden Studie legen nahe, dass auch peripartal ein kindlicher, thermischer Wohlfühlbereich existieren könnte, welcher es dem Kind ermöglicht, die durch seine körperliche Aktivität entstehende Wärme optimal zu kompensieren. Für eine exaktere Eingrenzung dieses Wohlfühlbereiches sowie die praktische Umsetzung, den Wohlfühlbereich durch gezielten Einsatz von thermoregulatorischen Maßnahmen im Kreißzimmer (z. B. Badewanne) zu erreichen, ist weitere Forschung nötig, da es in diesem Bereich derzeit keine Daten gibt.

Der zweite Teilaspekt bezieht sich auf die Körpertemperaturvariabilität. Hier zeigten Frauen mit suffizienten Wehen eine Veränderung der Rhythmik. Ihre Morgentemperaturwerte waren im Schnitt ab dem 5. Tag vor der Geburt höher als ihre Abendwerte. Bei Betrachtung der Temperaturkurven dieser Frauen scheint sich ein Hinweis auf eine endokrinologische Geburtsreife von mütterlichem und kindlichem Stoffwechsel widerzuspiegeln. Aufgrund des Studiendesigns, mit nur 2 Messungen täglich, welches nicht für chronobiologische Fragestellungen geeignet ist, kann nun nicht gesagt werden, ob es sich um eine Phasenverschiebung oder einen sogenannten Freilauf des zirkadianen Temperaturrehythmus handelt. Humanmedizinisch gibt es noch keine Daten, welche die vorliegenden Ergebnisse stützen. An sibirischen Hamstern wurde jedoch beobachtet, dass es im Rahmen der Trächtigkeit, Geburt und Säugezeit zu einer Aufweichung der zirkadianen Rhythmen kommt [79]. Aktuell noch nicht publiziert, aber freundlicherweise zur Verfügung gestellt, soll an dieser Stelle auf eine Studie des chronoökologischen Institutes in Stuttgart verwiesen werden. Dort wurde die zirkadiane Rhythmik der Körpertemperatur an Feldhamstern während der Trächtigkeit, bei der Geburt bis hin zum Abschluss der Laktationsphase beobachtet. Die Hamster zeigten ab Mitte der Trächtigkeit einen Verlust ihrer Körpertemperaturrehythmik, eine Temperaturabsenkung nach jedem Austreiben eines Hamsterjungen sowie eine Rückkehr zur üblichen Temperaturrehythmik nach Abschluss der Laktationsphase [81]. Das Verlassen der üblichen Körpertemperaturvariabilität könnte es der Mutter erleichtern, sich an die noch nicht ausreichend ausgeprägte endogene Rhythmik des Nachwuchses anzupassen [79]. Erst ca. 15 Wochen post partum entwickelt sich beim Menschen eine zirkadiane Rhythmik [80]. Der am Ende der Schwangerschaft bestehende Hyperkortisolismus und die noch nicht geklärte Steuerung der CRH-Produktion in Plazenta und Eihäuten [65] könnten eine mögliche Ursache für dieses Phänomen sein.

Die Nebenhypothese konnte nicht widerlegt werden. In Bezug auf das Geschlecht des Kindes bestand kein Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Körpertemperatur und dem natürlichen Geburtsbeginn. Frauen, die ein Mädchen erwarteten, unterschieden sich hinsichtlich ihrer Temperaturkurve nicht signifikant von Frauen, die einen Jungen bekamen. Diesbezügliche Ergebnisse aus der Veterinärmedizin, nämlich ein Zusammenhang zwischen niedrigerer Körpertemperatur bei Müttern mit weiblichem Nachwuchs als bei Müttern mit männlichem Nachwuchs [18], konnte in dieser vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der Temperaturkurve scheint es möglich zu sein, die endokrinologischen Reifungsprozesse von Mutter und Kind beobachten zu können. Die Änderung der zirkadianen Rhythmik 5 Tage vor der Geburt, könnten einen Hinweis auf den Cortisolanstieg geben [71], der Abfall der Körpertemperatur 3 Tage vor der Geburt ist wahrscheinlich auf den Progesterontzug zurück zu führen [65]. Beachtenswert ist die lange Latenz zwischen temperaturbezogenen Veränderungen und der tatsächlichen Geburt. Trotz der methodischen Limitierungen der Studie wie einer geringen Stichprobengröße und lange Messintervalle, welche durch das klinische Setting bedingt waren, zeigen die Ergebnisse interessante Aspekte der möglichen Geburtszeitpunkteingrenzung auf.

Literaturverzeichnis

1. Hadzi Lega, M., et al., Comparison of PAMG-1 and pHIGFBP-1 Tests for the Prediction of Preterm Delivery in Patients with Preterm Labor. Vol. 07. 2017. 358-368.
2. Wunderlich, C.A. Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten. 1870 [cited 2018 20.2.]; Available from: <https://archive.org/details/dasverhaltendere00wund>.
3. Mackowiak, P.A. and G. Worden, Carl Reinhold August Wunderlich and the evolution of clinical thermometry. *Clinical Infectious Diseases*. 18(3): p. 458-67.
4. Sund-Levander, M., C. Forsberg, and L.K. Wahren, Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand J Caring Sci*, 2002. 16(2): p. 122-8.
5. Wartzek, T., J. Muhlsteff, and M. Imhoff, Temperature measurement. *Biomed Tech (Berl)*, 2011. 56(5): p. 241-57.
6. Bräuer, A., T. Perl, and M. Quintel, Perioperatives Wärmemanagement. *Der Anaesthetist*, 2006. 55(12): p. 1321-1340.
7. Mackowiak, P.A., S.S. Wasserman, and M.M. Levine, A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *Jama*, 1992. 268(12): p. 1578-80.
8. Lenhardt, R., et al., Relative contribution of skin and core temperatures to vasoconstriction and shivering thresholds during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1999. 91(2): p. 422-9.
9. Sessler, D.I., Mild perioperative hypothermia. *New England Journal of Medicine*. 336(24): p. 1730-7.
10. Vassilieff, N., et al., Shivering threshold during spinal anesthesia is reduced in elderly patients. *Anesthesiology*, 1995. 83(6): p. 1162-6.
11. Peron, P., [The choice of the method for body temperature measurement in intensive care patients: a literature review]. *Prof Inferm*, 2010. 63(2): p. 99-105.
12. Dunleavy, K.J., Which core body temperature measurement method is most accurate? *Nursing*. 40(12): p. 18-9.
13. Byrne, C. and C.L. Lim, The ingestible telemetric body core temperature sensor: a review of validity and exercise applications. *British Journal of Sports Medicine*. 41(3): p. 126-33.

14. Thomas, K.A., et al., Axillary and thoracic skin temperatures poorly comparable to core body temperature circadian rhythm: results from 2 adult populations. *Biol Res Nurs*, 2004. 5(3): p. 187-94.
15. Peron, P., [The choice of the method for body temperature measurement in intensive care patients: a literature review]. Vol. 63. 2010. 99-105.
16. Chaturvedi, D., et al., Comparison of axillary temperature with rectal or oral temperature and determination of optimum placement time in children. *Indian Pediatr*, 2004. 41(6): p. 600-3.
17. Nabenishi, H. and A. Yamazaki, Decrease in body surface temperature before parturition in ewes. *J Reprod Dev*, 2017. 63(2): p. 185-190.
18. Lammoglia, M.A., et al., Body temperature and endocrine interactions before and after calving in beef cows. *J Anim Sci*, 1997. 75(9): p. 2526-34.
19. Tsutsui, T. and Y. Murata, Variations in body temperature in the late stage of pregnancy and parturition in bitches. *Nihon Juigaku Zasshi*, 1982. 44(4): p. 571-6.
20. Charkoudian, N. and J.M. Johnson, Female reproductive hormones and thermoregulatory control of skin blood flow. *Exercise & Sport Sciences Reviews*. 28(3): p. 108-12.
21. Marshall, J., A field trial of the basal-body-temperature method of regulating births. *Lancet*, 1968. 2(7558): p. 8-10.
22. Regidor, P.-A., et al., Identification and prediction of the fertile window with a new web-based medical device using a vaginal biosensor for measuring the circadian and circamensual core body temperature. *Gynecological Endocrinology*, 2018. 34(3): p. 256-260.
23. Chronobiologie. 2.4.2018; Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Chronobiologie>.
24. Jeffrey C. Hall, M.R.a.M.W.Y. discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm. 2.10.2017 [cited 2018 22.2.]; Available from: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html.
25. Bernhard Kleine, W.R., Hormone und Hormonsystem – Lehrbuch der Endokrinologie. Vol. 3. 2014, Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum. 469.
26. Challet, E., Minireview: Entrainment of the Suprachiasmatic Clockwork in Diurnal and Nocturnal Mammals. *Endocrinology*, 2007. 148(12): p. 5648-5655.
27. Hankins, M.W., S.N. Peirson, and R.G. Foster, Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends in Neurosciences*, 2008. 31(1): p. 27-36.
28. Wirz-Justice A., C.C., Zirkardiane Rhythmen und Depression: chronobiologische Behandlungsmöglichkeiten. *Swiss Medical Forum*, 2011. 32: p. 536-541.
29. Nehls, V., Immunoendokrinologie: Kommunizierende Systeme in der Inneren Medizin. 2018: Winterwork Borsdorf.

30. Refinetti, R. and M. Menaker, The circadian rhythm of body temperature. *Physiology & Behavior*, 1992. 51(3): p. 613-637.
31. Kelly, G., Body temperature variability (Part 1): a review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging. *Altern Med Rev*, 2006. 11(4): p. 278-93.
32. Brown, S.A., et al., Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks. *Curr Biol*, 2002. 12(18): p. 1574-83.
33. Turek, F.W., From circadian rhythms to clock genes in depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 2007. 22 Suppl 2: p. S1-8.
34. Krauchi, K., The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. *Sleep Med Rev*, 2007. 11(6): p. 439-51.
35. Lack, L.C., et al., The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Med Rev*, 2008. 12(4): p. 307-17.
36. Shibui, K., et al., Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. *Biol Psychiatry*, 2000. 48(11): p. 1062-8.
37. Hardeland, R., Melatonin in aging and disease -multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis*, 2012. 3(2): p. 194-225.
38. Campino, C., et al., Melatonin exerts direct inhibitory actions on ACTH responses in the human adrenal gland. *Horm Metab Res*, 2011. 43(5): p. 337-42.
39. Quiros, I., et al., Melatonin prevents glucocorticoid inhibition of cell proliferation and toxicity in hippocampal cells by reducing glucocorticoid receptor nuclear translocation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008. 110(1-2): p. 116-24.
40. Luchetti, F., et al., Melatonin signaling and cell protection function. *Faseb j*, 2010. 24(10): p. 3603-24.
41. Birbaumer, N. and R.F. Schmidt, Endokrine Systeme (Hormone), in *Biologische Psychologie*. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 117-140.
42. Academic dictionaries and encyclopedias. [cited 2018 18.3.2018]; Available from: <http://deacademic.com/dic.nsf/dewiki/943781>.
43. Stephenson, L.A. and M.A. Kolka, Esophageal temperature threshold for sweating decreases before ovulation in premenopausal women. *Journal of Applied Physiology*. 86(1): p. 22-8.
44. Stephenson, L.A. and M.A. Kolka, Menstrual cycle phase and time of day alter reference signal controlling arm blood flow and sweating. *American Journal of Physiology*. 249(2 Pt 2): p. R186-91.
45. Charkoudian, N. and J.M. Johnson, Altered reflex control of cutaneous circulation by female sex steroids is independent of prostaglandins. *American Journal of Physiology*. 276(5 Pt 2): p. H1634-40.

46. McAllen, R.M., et al., Human medullary responses to cooling and rewarming the skin: a functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103(3): p. 809-13.
47. McKinley, M.J., et al., The median preoptic nucleus: front and centre for the regulation of body fluid, sodium, temperature, sleep and cardiovascular homeostasis. *Acta Physiologica*. 214(1): p. 8-32.
48. Nakamura, K., Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011. 301(5): p. R1207-28.
49. Boulant, J.A., Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation. *J Appl Physiol* (1985), 2006. 100(4): p. 1347-54.
50. Rance, N.E., et al., Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*, 2013. 34(3): p. 211-27.
51. Silva, N.L. and J.A. Boulant, Effects of testosterone, estradiol, and temperature on neurons in preoptic tissue slices. *Am J Physiol*, 1986. 250(4 Pt 2): p. R625-32.
52. Charkoudian, N. and N. Stachenfeld, Sex hormone effects on autonomic mechanisms of thermoregulation in humans. *Auton Neurosci*, 2015.
53. Stachenfeld, N.S., C. Silva, and D.L. Keefe, Estrogen modifies the temperature effects of progesterone. *J Appl Physiol* (1985), 2000. 88(5): p. 1643-9.
54. Charkoudian, N., Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* (1985), 2010. 109(4): p. 1221-8.
55. Morrison, S.F., C.J. Madden, and D. Tupone, Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metab*, 2014. 19(5): p. 741-756.
56. Johnson, F., et al., Could increased time spent in a thermal comfort zone contribute to population increases in obesity? *Obes Rev*, 2011. 12(7): p. 543-51.
57. Lowell, B.B. and B.M. Spiegelman, Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature*, 2000. 404(6778): p. 652-60.
58. Gagnon, D. and G.P. Kenny, Does sex have an independent effect on thermoeffector responses during exercise in the heat? *J Physiol*, 2012. 590(23): p. 5963-73.
59. Hartgill, T.W., T.K. Bergersen, and J. Pirhonen, Core body temperature and the thermoneutral zone: a longitudinal study of normal human pregnancy. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011. 201(4): p. 467-74.
60. Clapp, J.F., 3rd, K.D. Little, and E.L. Capeless, Fetal heart rate response to sustained recreational exercise. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 168(1 Pt 1): p. 198-206.
61. McMurray, R.G., et al., The thermoregulation of pregnant women during aerobic exercise in the water: a longitudinal approach. *European Journal of Applied Physiology & Occupational Physiology*. 61(1-2): p. 119-23.

62. Larsson, L. and P.G. Lindqvist, Low-impact exercise during pregnancy—a study of safety. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 84(1): p. 34-8.
63. Schroder, H., R.D. Gilbert, and G.G. Power, Computer model of fetal-maternal heat exchange in sheep. *Journal of Applied Physiology*. 65(1): p. 460-8.
64. Wildt, L. and E. Grubinger, Endokrinologie der Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit. *Gynäkologische Endokrinologie*, 2012. 10(3): p. 155-160.
65. Wildt, L. and P. Licht, Endokrinologie der Schwangerschaft, in *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, F.A. Leidenberger, T. Strowitzki, and O. Ortmann, Editors. 2014, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 429-468.
66. Benagiano, G. and M. Meriardi, Egon R. Diczfalusy, the discovery of the fetoplacental unit and much more. *Contraception*, 2011. 84(6): p. 544-8.
67. Vrachnis, N., et al., Immune Aspects and Myometrial Actions of Progesterone and CRH in Labor. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012. 2012: p. 937618.
68. Burbach, J.P.H., L. Young, and J.A. Russell, *Oxytocin Synthesis, Secretion, and Reproductive Functions*. Vol. 2. 2006.
69. Challis, J.R.G., et al., Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocrine Reviews*. 21(5): . 514-50.
70. Bamberger, C.M. and A.M. Bamberger, The peripheral CRH/urocortin system. *Ann N Y Acad Sci*, 2000. 917: p. 290-6.
71. McLean, M., et al., A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med*, 1995. 1(5): p. 460-3.
72. Grammatopoulos, D.K., Placental corticotrophin-releasing hormone and its receptors in human pregnancy and labour: still a scientific enigma. *J Neuroendocrinol*, 2008. 20(4): p. 432-8.
73. Cong, B., et al., Reduced expression of CRH receptor type 1 in upper segment human myometrium during labour. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009. 7: p. 43.
74. Solinas, G., et al., Corticotropin-releasing hormone directly stimulates thermogenesis in skeletal muscle possibly through substrate cycling between de novo lipogenesis and lipid oxidation. *Endocrinology*, 2006. 147(1): p. 31-8.
75. Hillman, N.H., S.G. Kallapur, and A.H. Jobe, Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol*, 2012. 39(4): p. 769-83.
76. Burfeind, O., et al., Validity of prepartum changes in vaginal and rectal temperature to predict calving in dairy cows. *J Dairy Sci*, 2011. 94(10): p. 5053-61.
77. Root Kustritz, M.V., Pregnancy diagnosis and abnormalities of pregnancy in the dog. *Theriogenology*, 2005. 64(3): p. 755-65.
78. Cross, D.T., W.R. Threlfall, and R.C. Kline, Body temperature fluctuations in the periparturient horse mare. *Theriogenology*, 1992. 37(5): p. 1041-1048.

-
79. Wang, Z.Y., et al., Pregnancy-induced changes in ultradian rhythms persist in circadian arrhythmic Siberian hamsters. *Horm Behav*, 2014. 66(2): p. 228-37.
 80. Birbaumer, N. and R.F. Schmidt, Zirkadiane Periodik, Schlaf und Traum, in *Biologische Psychologie*. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 535-569.
 81. La Haye M, d.B.M., van Kats R, Kuiters L, Martens B, Müskens G, Monecke S, Temperature and activity rhythms provide precise information on reproductive events and success in European hamsters. in prep, 2018.

Anlage 1: Ethikvotum



Ethikkommission des Landes Oberösterreich

VOTUM

gültig bis 29.04.2017

Studie Nr. E-43-16

(2.1.5 - Nicht-therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen (Grundlagenforschung)

2.1.9 - Dissertation)

Protokollnummer/-bezeichnung: 1

Studientitel: Körpertemperatur der spät graviden Frau und ihr Zusammenhang mit dem Beginn einer natürlichen Geburt.

Prüfarzt: Univ.-Prof. Prim. DDr. Hermann ENZELSBERGER
LKH Steyr und LKH Kirchdorf, Frauenheilkunde u. Geburtshilfe

Dissertantin: Martina NESTLER-LOINDL
LKH Kirchdorf (Med. Universität München)

Sponsor:/

Rechnungsempfänger: akademische Studie

Die o.a. Dissertation wurde in der Sitzung der Ethikkommission des Landes OÖ am 20.04.2016 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

✓ **Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung dieser Dissertation in der vorliegenden Form.**

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (**Formular "Studienbericht"**), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung des Antragstellers für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie.

Die Ethikkommission geht rechtlich unverbindlich davon aus, dass keine klinische Prüfung nach AMG oder MPG vorliegt.

Zur Beurteilung eingereichte Dokumente

Dokument	Version (Pol.Nr.)	Datum
Antragsformular Teil A inkl. Kurzfassung	Version 6.4	30.03.2016
Teil B - Univ. Prof. Prim. DDr. Hermann Enzelsberger	Version 6.4	30.03.2016
Prüfplan	Version 1/2016	18.03.2016
Dokumentationsbogen		undatiert
Gebrauchsanweisung Medizinisches Digital-Thermometer		
Geratherm® basal digital GT-3230		undatiert
CV - Univ. Prof. Prim. DDr. Hermann Enzelsberger inkl.		undatiert
Publikationsliste		undatiert
Facharztzeugnis für Frauenheilkunde und Geburtshilfe		18.12.1986

EK-Nummer: E-43-16 (2.1.5; 2.1.8)

Kontaktadresse:

Nervenklinik Wagner-Jauregg Linz, c/o Ethikkommission des Landes Oberösterreich, Wagner-Jauregg-Weg 15, 4020 Linz
Telefon: +43 (0)50 554/62-26091; Fax: +43 (0)50 554/62-26094; E-Mail: Ethikkommission.OOE@gespag.at
NEU: Kepler Universitätsklinikum, Ethikkommission Land OÖ, Neuromed Campus, Wagner-Jauregg-Weg 15, 4020 Linz
Telefon: +43 (0) 57680/87-28631, Fax: +43 (0) 57680/87-28634; E-Mail: Ethikkommission.OOE@gespag.at, www.kepleruniklinikum.at

Seite 1 von 2
VO-1

Nachgereichte Dokumente

Dokument	Version (Pol.Nr.)	Datum
per e-mail übermittelt:		27.04.2016
korr. Antragsformular Teil A inkl. Kurzfassung	Version 6.4	30.03.2016
korr. Patientinneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie	Version 2.0	26.04.2016

Stimmberechtigte Mitglieder bei der Behandlung waren:

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. Johannes Fischer
weiteres ärztliches Mitglied:	Univ.-Prof. Prim. Dr. Josef Thaler
weiteres ärztliches Mitglied:	Univ.-Prof. Prim. Dr. Rainer Schöfl
weiteres ärztliches Mitglied:	Prim. Dr. Herbert Stekel
weiteres ärztliches Mitglied:	OA Dr. Josef Pichler
weiteres ärztliches Mitglied:	Prof. Prim. Dr. Uwe Wintergerst
Rechtskundige Vertreterin:	Dr. Renate Hammer
Vertreterin des Krankenpflegefachdienstes:	PDL Osr. Brigitta Stefan, MSc
Seniorenvertretung:	PDL Osr. Brigitta Stefan, MSc
Psychologe oder Psychotherapeut:	Mag. Michaela Schöny
VertreterIn einer repräsentativen Behindertenorganisation:	Mag. Silvia Oechsner
Seelsorger:	Mag. Martin Brüggenwerth
Pharmazeut:	Mag. Gerhard Hackl
Biometriker:	a. Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Werner Pölz
Schriftführerin:	FA Dr. Kristina-Maria Eder

Entschuldigt:

Rechtskundige Vertreterin:	Mag. Dr. Elgin Drda
Mitglied der Patientenvertretung:	HR Dr. Bernd Brand

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: **KEINE**

Datum der Ausstellung: 28.04.2016

Hinweis: *Der Prüfarzt ist verpflichtet, dem Kaufmännischen Direktor und dem Ärztlichen Direktor mitzuteilen, welche zusätzlichen Krankenhausleistungen im Rahmen der klinischen Prüfung erbracht und deren Kosten vom Sponsor der Studie getragen werden.*

Achtung: *Bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen unbedingt die EK-Nummer angeben*

Anlage 2: Patienteninformation Einwilligungserklärung

Patientinneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

„Mütterliche Körpertemperatur und ihr Zusammenhang mit dem Beginn einer natürlichen Geburt“

Sehr geehrte Teilnehmerin!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmerin an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie sowie zur Patientinneninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Der Zweck dieser klinischen Studie ist das Erkennen eines Zusammenhanges zwischen Veränderungen der mütterlichen Körpertemperatur und dem Beginn einer natürlichen Geburt.

2. Wie läuft die klinische Studie ab?

Diese klinische Studie wird an mehreren Orten durchgeführt, und es werden insgesamt ungefähr 60 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie wird voraussichtlich von ihrer 38. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt ihres Kindes dauern.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Ihre Teilnahme an der Studie besteht darin, ab der 38. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt Ihres Kindes täglich zweimal, zu fixen Zeitpunkten, ihre basale Körpertemperatur zu messen.

Weiterhin werden bei Ihnen im Rahmen der Routine-Vorsorge-Untersuchungen gynäkologische Untersuchungen, CTG, Ultraschall, GBS-Abstrich und Blutabnahmen erfolgen.

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der klinischen Studie?

Es ist möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen. Jedoch wartet jede werdende Mutter gespannt auf den Beginn der Geburt, besonders wenn der errechnete Geburtstermin bereits überschritten wurde, steigt die Erwartung. In diesem Spannungsfeld ist es für alle Beteiligten von Vorteil, mögliche Zeichen für einen natürlichen Geburtsbeginn richtig deuten zu können. Veränderungen der Körpertemperatur könnten einen wichtigen Beitrag hierzu leisten. Ziel dieser Studie ist es, diese Veränderungen wissenschaftlich festzuhalten und so möglicherweise zukünftig den Beginn der spontanen Geburt besser einschätzen zu können. Dabei können Sie uns mit Ihrer Mithilfe unterstützen!

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Bei unsachgemäßer Anwendung des Fieberthermometers und Nichteinhaltung der Hygienemaßnahmen können Beschwerden wie Rötungen, Reizungen und Schmerzen auftreten.

5. Hat die Teilnahme an der klinischen Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

Diese studienbezogenen Termine sind in den bestehenden Kontrolltermin in der 38. SSW, der Geburt und dem Nachsorgetermin nach der Geburt integriert. Es entstehen also keine weiteren Termine für Sie.

6. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Studienarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Studienarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie können den Erfordernissen der Klinischen Studie nicht entsprechen
- b) Ihr Studienarzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht in Ihrem Interesse ist

10. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet:

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Studienärzte und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

11. Entstehen für die Teilnehmer Kosten?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

12. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen:

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Studienarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson LKH Steyr: Prim. Univ.-Prof. DDr. Hermann Enzelsberger

Ständig erreichbar unter:

Name der Kontaktperson LKH Kirchdorf: OA Dr. Josef Hager

Ständig erreichbar unter:

14. Einwilligungserklärung

Name der Patientin in Druckbuchstaben:

Geb. Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie **„Mütterliche Körpertemperatur und ihr Zusammenhang mit dem Beginn einer natürlichen Geburt“** teilzunehmen.

Ich bin von Herrn / Frau ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie und sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 4 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte des Auftraggebers und der zuständigen Behörden beim Studienarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes in der geltenden Fassung werden eingehalten.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

Anlage 3: Dokumentationsbogen

Dokumentationsbogen:

„Mütterliche Körpertemperaturschwankungen und ihr Zusammenhang mit dem Beginn einer natürlichen Geburt“

Vielen Dank, dass Sie sich Zeit nehmen und den Studienbogen ausfüllen und uns somit an den letzten Tagen Ihrer Schwangerschaft teilhaben lassen. Wir wünschen Ihnen an dieser Stelle eine unbeschwerte Zeit und freuen uns mit Ihnen.

Bitte beginnen sie 14 Tage vor dem errechneten Geburtstermin und tragen Sie die von Ihnen gemessene Körpertemperatur mit Kugelschreiber in die unten angefügte Tabelle ein.

z.B.

Datum	1.Messung	2.Messung	Messung beeinflusst
1. 02.02.2016	36,42	37,13	

Messen Sie mit dem von uns ausgehändigten digitalen Fieberthermometer vaginal, halten Sie das Thermometer an der markierten Linie und führen Sie es bis zur Markierung ein.

1. Messung, unmittelbar **vor dem Aufstehen am Morgen** nach mindestens 5 Stunden Schlaf.

Bitte tragen sie den von Ihnen gewählten Zeitpunkt hier ein _____

2. Messung, **zwischen 20:00 – 22:00 Uhr**, wählen Sie einen Zeitpunkt, den Sie über den gesamten Messzeitraum beibehalten können.

Bitte tragen sie den von Ihnen gewählten Zeitpunkt hier ein _____

Sollten bei Ihnen zum Zeitpunkt der Messung untenstehende Besonderheiten zutreffen, fügen Sie bitte zutreffende Zahl in das Kästchen „**Messung beeinflusst**“ ein und kreisen Sie die betroffene Messung ein.

1. Fieberhaft erkrankt
2. Körperlich oder emotional sehr gestresst
3. Weniger als 5h Nachtschlaf
4. Körperliche Anstrengung (z.B. Sport...) weniger als 1h vor der Messung
5. Vollbad, Therme, Duschen weniger als 1h vor der Messung

z.B.

Datum	1.Messung	2.Messung	Messung beeinflusst
1. 02.02.2016	37,23	37,75	2

Notieren Sie bitte den **Zeitpunkt** zu welchem bei Ihnen **regelmäßige Wehen** (mehr als vier pro Stunde) begonnen haben. Führen Sie die Messung in den gewohnten Abständen nach Möglichkeit bis zur Aufnahme in Ihrer Geburtsklinik fort.

z.B.

Datum	1.Messung	2.Messung	Messung beeinflusst
1. 02.02.2016	36,43 (09:32 Uhr Wehenbeginn)	36,92	

Sollten Sie einen Messzeitpunkt nicht wahrnehmen können, lassen Sie das entsprechende Feld bitte frei und führen Sie die weiteren Messungen wie geplant durch. Führen sie keine nachträglichen Korrekturen durch.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Patientinnenetikett

Datum	1.Messung	2.Messung	Messung beeinflusst
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
Errechneter Geburtstermin			

Datum	1.Messung	2.Messung	Messung beeinflusst
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			
22.			
23.			
24.			
25.			
26.			

Vom Arzt/Hebamme auszufüllen:

1. Alter: _____ Jahre
2. Körpergröße: _____ (m²)
3. Gewicht vor SS: _____ (kg) 36.SSW: _____ (kg)
4. Hatten sie eine regelmäßige Menstruation vor Schwangerschaftsbeginn:
ja 0 nein 0
5. Natürliche Empfängnis: Ja 0 nein 0
Falls nein: Clomifen 0
IVF 0 (Transferdatum: _____)
6. Verlauf der Schwangerschaft: komplikationslos 0 mit Komplikationen 0
7. Mutter Raucherin: Ja 0 Nein 0
8. Errechneter Geburtstermin: _____ (Datum)
9. Beginn der Wehen: _____ (Datum) _____ (Uhrzeit)
10. Blasensprung: _____ (Datum) _____ (Uhrzeit)
11. Fruchtwasser: klar 0 trüb 0 grün 0
12. CRP-Wert der Mutter:
38. Schwangerschaftswoche: _____ Datum _____ (mg/dl oder mg/l)
bei Aufnahme: _____ Datum _____ (mg/dl oder mg/l)
im Wochenbett: _____ Datum _____ (mg/dl oder mg/l)
13. Wehentätigkeit:
regelmäßig 0 medikamentöse Unterstützung 0 : _____
14. Muttermundweite bei Aufnahme: _____ cm
15. Dauer der Geburt: _____ h/min
16. Mutter GBS: positiv 0 negativ 0 nicht bekannt 0
17. Kindslage: Längslage 0 Beckenendlage 0
18. Geburtsmodus: vaginal 0 sekundäre Sectio 0
Falls sekundäre Sectio: mütterliche Indikation 0 kindliche Indikation 0
19. APGAR-Wert: ____ / ____ / ____
20. pH-Wert Nabelschnur: _____
21. Geburtsgewicht: _____ g Perzentile: _____
22. Größe des Kindes: _____ cm Perzentile: _____
23. Kopfumfang des Kindes: _____ cm Perzentile: _____
24. Geschlecht des Kindes: w 0 m 0

Danksagung

Mein Dank richtet sich an alle Personen, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben: die geburtshilflichen Abteilungen des LKH Steyr und LKH Kirchdorf an der Krems, die mich herzlich empfangen und der Thematik stets positiv gegenübergestanden haben. Auch meinen Freunden und Kollegen danke ich, die mich in dieser oft anstrengenden Zeit stets motiviert und unterstützt haben. Besonders möchte ich Herrn Univ. Prof. DDr. Enzelsberger danken, der mir von der ersten Minute an mit seiner wissenschaftlichen und klinischen Erfahrung zur Seite gestanden und mich in jeder Hinsicht unterstützt hat. Herrn Univ. Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Prof. h.c. Dr. h.c. Weissenbacher möchte ich für seine Offenheit und Bereitschaft, auch über die Landesgrenzen hinweg eine Dissertation zu betreuen, danken. Ich bin mir des Privilegs bewusst, dass ich als Mutter zweier Kleinkinder, nur durch die Kooperation von Univ. Prof. DDr. Enzelsberger und Univ. Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Prof. h.c. Dr. h.c. Weissenbacher diese Dissertation realisieren konnte. Auch möchte ich mich bei Frau Prof. Merrow Ph.D., und Frau Dr. Mirjam Geibel vom Institut für molekulare Chronobiologie der LMU München und Frau Dr. Stefanie Monecke vom Institut für Chronoökologie in Stuttgart bedanken, die mir bei der Interpretation der Ergebnisse unbürokratisch Hilfe leisteten und mir so einen Einblick in ihre sehr interessanten Forschungsgebiete erlaubten. Meinem Mann Wolfgang und den fleißigen Omas danke ich für die zuverlässige und liebevolle Betreuung meiner Kinder. Ohne sie wäre mir die zeitliche Umsetzung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Nestler-Loindl, Martina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Körpertemperatur der spät graviden Frau und ihr Zusammenhang mit dem Beginn einer natürlichen Geburt

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Sierning, 20.5.2019

Ort, Datum

Martina Nestler-Loindl

Unterschrift Doktorandin/Doktorand